

# Considerations for pneumococcal vaccination in older adults

## Background

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These communications are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. They summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide. This concept note, on pneumococcal vaccination in older adults, is a departure from a traditional position paper. This is because, while data were being collected for a position paper, it became evident that there was an inadequate evidence base, especially in low- and middle-income countries, specifically related to burden of disease and serotype distribution. This concept note, therefore, summarizes existing evidence, highlights the information gaps, and provides guidance based on the available evidence. Further advice will be provided once the data gaps have been filled.

This concept note is intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. It may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media, and the general public.

This concept note supersedes the 2008 position paper on the use of pneumococcal

# Considérations relatives à la vaccination antipneumococcique chez les personnes âgées

## Contexte

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces documents, qui portent principalement sur l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins correspondants et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins à l'échelle mondiale. La présente note conceptuelle, qui traite de la vaccination antipneumococcique des personnes âgées, diffère d'une note de synthèse traditionnelle. En effet, tandis que des données étaient recueillies en vue de l'élaboration d'une note de synthèse, il est apparu clairement que les connaissances actuelles sur la charge de morbidité et la distribution des sérotypes demeurent insuffisantes, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Cette note conceptuelle vise donc à présenter un résumé des données actuelles, à mettre en lumière les lacunes existantes en matière d'information et à formuler des orientations sur la base des éléments d'information disponibles. Des conseils supplémentaires seront fournis une fois que les données manquantes auront été recueillies.

Cette note conceptuelle s'adresse avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elle peut également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, le corps médical, les médias scientifiques et le grand public.

La présente note conceptuelle annule et remplace les informations relatives à l'utilisation des

vaccine in older adults.<sup>1</sup> That paper indicated that, in resource-limited settings where there are many competing health priorities, the evidence did not support routine pneumococcal immunization of older adults and high-risk populations with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23). It also stated that, because of the substantial effects of herd immunity in adult age groups following routine infant immunization with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), a higher priority should be given to introducing and maintaining high coverage of infants with PCV7.

Since then, higher-valency PCV products have become available, as well as more data on indirect protection from the use of these vaccines, including in some low- and middle-income countries. Furthermore, data on the efficacy and effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults are also available. This new evidence was reviewed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization in October 2020, to determine whether any changes to the previous recommendations were required. The evidence presented at the meeting can be accessed on the WHO website.<sup>2</sup>

## Introduction

Vaccination is an effective preventive strategy to support healthy aging. The need to expand immunization delivery across the life course was recognized in the Global Vaccine Action Plan 2012–2020 (GVAP)<sup>3</sup> and re-emphasized in its successor, the Immunization Agenda 2030 (IA2030), as one of the 7 strategic priorities.<sup>4</sup> However, many low- and lower-middle-income countries (LMICs) currently do not have policies or programmes for vaccinating older adults.

Pneumococcal disease is an important cause of morbidity and mortality in older adults.<sup>5, 6</sup> Many high-income countries (HIC) recommend pneumococcal vaccination in older adults but, even where policies are in place, coverage is often low. The vaccines used, i.e. PCV13 and PPV23, and the age of vaccination vary between countries. Very few LMICs currently provide pneumococcal vaccination to older adults as a part of a routine programme.<sup>2</sup>

This paper summarizes available data on the burden and epidemiology of pneumococcal disease in older

vaccins antipneumococques chez les personnes âgées contenues dans la note de synthèse de 2008.<sup>1</sup> Dans cette note de synthèse, il était indiqué que dans les pays à ressources limitées confrontés à de nombreuses priorités sanitaires concurrentes, les données disponibles ne plaident pas en faveur d'une vaccination systématique des personnes âgées et des populations à haut risque par le vaccin antipneumococcique polysaccharidique 23-valent (VPP23). La note de synthèse faisait également valoir que la vaccination systématique des nourrissons par le vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent (VPC7) induisait une immunité collective dont les effets étaient importants dans les tranches d'âges adultes et que la priorité devait donc être accordée à la mise en place et au maintien d'une forte couverture des nourrissons par le VPC7.

Depuis lors, des VPC de valence supérieure ont été mis au point et on a recueilli des données supplémentaires sur la protection indirecte conférée par ces vaccins, y compris dans certains pays à revenu faible ou intermédiaire. En outre, on dispose aussi désormais de données sur l'efficacité du vaccin antipneumococcique conjugué 13-valent (VPC13) chez l'adulte. Le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS a examiné ces nouveaux éléments en octobre 2020 afin de déterminer si une modification des recommandations précédentes était justifiée. Les informations présentées lors de cette réunion sont disponibles sur le site Web de l'OMS.<sup>2</sup>

## Introduction

La vaccination est une stratégie de prévention efficace pour promouvoir un vieillissement en bonne santé. La nécessité d'étendre la vaccination à toutes les étapes de la vie a été reconnue dans le Plan d'action mondial pour les vaccins 2012-2020 (GVAP)<sup>3</sup> et a de nouveau été mise en exergue dans le document qui a succédé au GVAP, le Programme pour la vaccination à l'horizon 2030 (IA2030), où cet impératif figure parmi les 7 priorités stratégiques fixées.<sup>4</sup> Cependant, de nombreux pays à revenu faible ou à revenu intermédiaire de la tranche inférieure (PRITI) ne disposent pas à ce jour de politiques ou de programmes relatifs à la vaccination des personnes âgées.

La pneumococcie est une cause importante de morbidité et de mortalité chez les personnes âgées.<sup>5, 6</sup> De nombreux pays à revenu élevé recommandent la vaccination antipneumococcique chez les personnes âgées, mais la couverture est souvent faible, même lorsqu'il existe des politiques en la matière. Les vaccins utilisés (VPC13 ou VPP23) et l'âge au moment de la vaccination varient d'un pays à l'autre. Très peu de PRITI offrent actuellement une vaccination antipneumococcique aux personnes âgées dans le cadre de la vaccination systématique.<sup>2</sup>

Le présent document récapitule les données disponibles sur la charge de morbidité et l'épidémiologie de la pneumococcie chez

<sup>1</sup> 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*. 2008; 83(42): 373–384.

<sup>2</sup> SAGE meeting of October 2020: background documents. Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/10/05/default-calendar/sage\\_meeting\\_october\\_2020](https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/10/05/default-calendar/sage_meeting_october_2020), accessed November 2020).

<sup>3</sup> Global Vaccine Action Plan 2011–2020. Geneva: World Health Organization (<https://www.who.int/publications/i/item/global-vaccine-action-plan-2011-2020>, accessed May 2021).

<sup>4</sup> Immunization Agenda 2030: a global strategy to leave no one behind. Geneva: World Health Organization; 2020 (<http://www.who.int/fr/publications/m/item/immunization-agenda-2030-a-global-strategy-to-leave-no-one-behind>).

<sup>5</sup> GBD Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(11): 1191–210.

<sup>6</sup> Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) results. Washington: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2018 (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, accessed November 2020).

<sup>1</sup> Vaccin antipneumococcique polysaccharidique 23-valent: Note de synthèse de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2008; 83(42): 373–384.

<sup>2</sup> SAGE meeting of October 2020: background documents. Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/10/05/default-calendar/sage\\_meeting\\_october\\_2020](https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/10/05/default-calendar/sage_meeting_october_2020), consulté en novembre 2020).

<sup>3</sup> Plan d'action mondial pour les vaccins 2011–2020. Genève: Organisation mondiale de la Santé (<https://www.who.int/publications/i/item/global-vaccine-action-plan-2011-2020>, accessed May 2021).

<sup>4</sup> Programme pour la vaccination à l'horizon 2030: Une stratégie mondiale pour ne laisser personne de côté. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2020 (<https://www.who.int/fr/publications/m/item/immunization-agenda-2030-a-global-strategy-to-leave-no-one-behind>, consulté en septembre 2020).

<sup>5</sup> GBD Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(11): 1191–210.

<sup>6</sup> Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) results. Washington: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2018 (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, consulté en novembre 2020).

adults and the immunogenicity, safety and effectiveness of the available pneumococcal vaccines licensed for use in this age group, and provides guidance on considerations for pneumococcal vaccination in older adults.

## Methods

Using methodology similar to that used for a position paper, key PICO (population, intervention, comparator, outcome) questions were developed and systematic reviews were sought in the literature on vaccine efficacy, effectiveness, immunogenicity, safety and duration of protection. These systematic reviews were updated with a rapid literature review to include additional data published up to March 2020. Evidence was also collected on disease burden, serotype distribution, indirect effects of childhood vaccination, optimal age for vaccination, cost-effectiveness, and programme considerations. Antimicrobial resistance was considered to be outside the scope of this work.

## Disease burden and epidemiology of pneumococcal disease in older adults

### The burden of pneumococcal disease in older adults

Pneumococcal disease has a bimodal distribution, with a high burden among children under 5 years of age and in adults  $\geq 50$  years of age, and a lower incidence of cases and deaths in the age groups in between. Estimates of the deaths due to pneumococcal lower respiratory infection (LRI) and meningitis for 2017 are available from the Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME) Global Burden of Disease (GBD) study.<sup>6</sup> The estimates are derived from a model that used a Bayesian hierarchical ensemble modelling platform (Cause of Death Ensemble model), which uses vital registration, verbal autopsy data, and surveillance data to predict mortality due to LRI and meningitis and applies population attributable fractions of LRI and meningitis episodes to estimate the LRI and meningitis deaths attributable to pneumococcus.<sup>5</sup> The model estimated that in 2017, 405 835 (uncertainty range (UR) 366 806 to 422 639) deaths due to LRI occurred globally in adults aged 50–69 years and 1 129 372 (UR 1 078 472 to 1 180 398) in adults  $\geq 70$  years; 44% of LRI deaths occurred in LMICs. Of the LRI deaths, 203 104 (UR 79 949 to 349 924) in adults aged 50–69 years and 456 096 (UR 166 041 to 866 727) in adults  $\geq 70$  years were estimated to be attributable to *Streptococcus pneumoniae*; 49% of *S. pneumoniae* LRI deaths in older adults were in LMICs. In addition, in the same year an estimated 5395 (UR 4551 to 7399) deaths due to pneumococcal meningitis occurred in adults aged 50–69 years and 4206 (UR 3568 to 5768) in adults  $\geq 70$  years; 78% of the pneumococcal meningitis deaths in older adults occurred in LMICs.<sup>6</sup> The rates of LRI and pneumococcal LRI deaths were highest in low-income countries followed by lower-middle-income countries, and lowest in high-income countries (Table 1). The estimated rates of LRI deaths and pneumococcal LRI deaths were highest in sub-Saharan Africa.

les personnes âgées, ainsi que sur l'immunogénicité, l'innocuité et l'efficacité des vaccins antipneumococciques actuellement homologués pour cette tranche d'âge, et fournit des orientations sur les éléments à prendre en compte pour la vaccination antipneumococcique des personnes âgées.

## Méthodes

Selon une méthodologie semblable à celle habituellement utilisée pour une note de synthèse, des questions clés au format PICO (population, intervention, comparaison et résultats) ont été élaborées et des revues systématiques de la littérature ont été effectuées pour étudier l'efficacité, l'immunogénicité, l'innocuité et la durée de protection des vaccins. Ces revues systématiques ont été mises à jour par une nouvelle revue rapide de la littérature visant à inclure des données supplémentaires publiées jusqu'en mars 2020. Des données ont également été recueillies sur la charge de morbidité, la distribution des sérotypes, les effets indirects de la vaccination des enfants, l'âge optimal de vaccination, le rapport coût-efficacité et les considérations d'ordre programmatique. La question de la résistance aux antimicrobiens a été considérée comme sortant du cadre de ces travaux.

## Charge de morbidité et épidémiologie de la pneumococcie chez les personnes âgées

### Charge de morbidité de la pneumococcie chez les personnes âgées

La pneumococcie se caractérise par une distribution bimodale, avec une forte charge chez les enfants de moins de 5 ans et chez les adultes de  $\geq 50$  ans et une incidence plus faible des cas et des décès dans les tranches d'âge comprises entre ces deux groupes. L'étude sur la charge mondiale de morbidité (GBD) de l'Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME) fournit des estimations du nombre de décès dus à des infections des voies respiratoires inférieures (IRI) d'origine pneumococcique et à la méningite en 2017.<sup>6</sup> Ces estimations sont établies à partir d'un modèle reposant sur une plateforme de modélisation bayésienne hiérarchique d'ensembles (modèle d'ensembles des causes de décès), qui utilise des données des registres d'état civil, des données d'autopsie verbale et des données de surveillance pour prédire la mortalité due aux IRI et à la méningite et appliquer des fractions attribuables dans la population pour les épisodes d'IRI et de méningite afin d'estimer les décès par IRI et par méningite qui sont attribuables aux pneumocoques.<sup>5</sup> Les estimations de ce modèle indiquent qu'en 2017, le nombre de décès dus aux IRI dans le monde s'élevait à 405 835 (plage d'incertitude: 366 806 à 422 639) chez les adultes de 50 à 69 ans et à 1 129 372 (plage d'incertitude: 1 078 472 à 1 180 398) chez les adultes de  $\geq 70$  ans; 44% des décès dus aux IRI étaient survenus dans des PRITI. Parmi les décès dus aux IRI, il a été estimé que 203 104 décès (plage d'incertitude: 79 949 à 349 924) chez les adultes de 50 à 69 ans et 456 096 décès (plage d'incertitude: 166 041 à 866 727) chez les adultes de  $\geq 70$  ans étaient imputables à *Streptococcus pneumoniae*; 49% des décès de personnes âgées dus à des IRI imputables à *S. pneumoniae* étaient survenus dans des PRITI. On estime en outre que la même année, le nombre de décès dus à la méningite pneumococcique était de 5395 (plage d'incertitude: 4551 à 7399) chez les adultes de 50 à 69 ans et de 4206 (plage d'incertitude: 3568 à 5768) chez les adultes de  $\geq 70$  ans; 78% des décès de personnes âgées dus à la méningite pneumococcique étaient survenus dans des PRITI.<sup>6</sup> Les pays à faible revenu affichaient le plus fort taux de décès dus aux IRI et aux IRI à pneumocoques, suivis des pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure, tandis que les pays à revenu élevé enregistraient le taux le plus faible (Tableau 1). C'est en Afrique subsaharienne que les taux estimés de décès dus aux IRI et aux IRI à pneumocoques étaient les plus élevés.

Table 1 **Estimates of the rates of death (per 100 000 persons in the age group) from LRI and pneumococcal LRI in older adults, 2017**  
 Tableau 1 **Estimations du taux de décès (pour 100 000 personnes dans la tranche d'âge ciblée) dus aux IRI et aux IRI à pneumocoques parmi les personnes âgées, 2017**

Country income level – Niveau de revenu du pays	Age group (years) – Tranche d'âge (années)	LRI deaths per 100 000 – Décès par IRI pour 100 000 personnes			Pneumococcal LRI deaths per 100 000 – Décès par IRI à pneumocoques pour 100 000 personnes		
		Estimate – Estimation	Lower – Limite inférieure	Upper – Limite supérieure	Estimate – Estimation	Lower – Limite inférieure	Upper – Limite supérieure
High income – Revenu élevé	50–69	17.5	17.1	18.1	7.3	2.4	14.1
	≥70	251	246	258	86	27	182
Low-middle income – Revenu intermédiaire de la tranche inférieure	50–69	47	42	49	25	10	41
	≥70	349	318	372	160	62	290
Low income – Faible revenu	50–69	102	89	111	51	20	89
	≥70	619	558	668	265	96	496

Source: Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) results. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2018 (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>). – Source: Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) results. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2018 (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>).

Another disease burden analysis used studies from the previous 10 years employing microbiological methods (serotype-specific urinary antigen detection (SSUAD) test and polymerase chain reaction (PCR) test of sputum) to estimate the proportion of community-acquired pneumonia (CAP) due to pneumococcus in adults ≥50 years and the proportions due to serotypes contained in currently licensed vaccines. The proportion of CAP due to *S. pneumoniae* (Pn CAP) found in this analysis ranged from 12% to 38% in pre-PCV13 studies and from 11% to 32% in the post-PCV13 period (more than one year after introduction). Prevalence was higher in studies in Europe than in those in North America; all studies were in high-income countries. The only available study from a low-income country (Malawi) estimated the proportion of adult CAP due to *S. pneumoniae* 3–5 years following the initiation of the childhood PCV programme as 21.6% using the urinary BINAX antigen detection test. This test detects all pneumococcal serotypes but is less sensitive than SSUAD for vaccine serotypes. However, 78% of the study population were HIV-infected<sup>7</sup> therefore, these data may not apply to populations where the prevalence of HIV is lower.

Despite differences in the proportions of LRI deaths and CAP attributable to pneumococcus, both the IHME estimates and the CAP data indicate a substantial burden of pneumococcal disease in adults ≥50 years of age in all income settings. This burden is estimated to be highest in low- and low-middle-income countries.

Une autre analyse de la charge de morbidité a été menée en s'appuyant sur des études des 10 années précédentes qui utilisaient des méthodes microbiologiques (test de détection des antigènes urinaires spécifiques des sérotypes (SSUAD) et test d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) des expectorations) pour estimer la proportion des cas de pneumonie acquise en communauté (PAC) qui était imputable aux pneumocoques chez les adultes de ≥50 ans, ainsi que les proportions attribuables aux différents sérotypes contenus dans les vaccins actuellement homologués. Selon cette analyse, la proportion de cas de PAC dus à *S. pneumoniae* variait entre 12% et 38% dans les études menées avant l'introduction du VPC13 et entre 11% et 32% dans celles réalisées dans la période post-VPC13 (soit plus d'un an après l'introduction du vaccin). La prévalence était plus élevée dans les études menées en Europe que dans celles réalisées en Amérique du Nord; toutes les études concernaient des pays à revenu élevé. La seule étude disponible dans un pays à faible revenu (le Malawi) estimait que la proportion de cas adultes de PAC dus à *S. pneumoniae*, 3 à 5 ans après le lancement du programme de vaccination des enfants par le VPC, était de 21,6%, selon le test BINAX de détection des antigènes urinaires. Ce test détecte tous les sérotypes pneumococciques, mais est moins sensible que le test SSUAD pour les sérotypes contenus dans les vaccins.<sup>7</sup> Cependant, 78% de la population étudiée présentait une infection à VIH;<sup>7</sup> ces données ne sont donc pas nécessairement applicables aux populations où la prévalence du VIH est plus faible.

Malgré les différences observées dans les proportions de décès par IRI et de cas de PAC imputables aux pneumocoques, les estimations de l'IHME et les données sur la PAC convergent sur le fait que la charge de la pneumococcie est importante chez les adultes de ≥50 ans, indépendamment du niveau de revenu du pays. On estime qu'elle atteint son niveau le plus élevé dans les pays à revenu faible et à revenu intermédiaire de la tranche inférieure.

<sup>7</sup> Aston SJ, et al. Etiology and risk factors for mortality in an adult community-acquired pneumonia cohort in Malawi. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200(3): 359–369.

<sup>7</sup> Aston SJ, et al. Etiology and risk factors for mortality in an adult community-acquired pneumonia cohort in Malawi. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200(3): 359–369.

## Changes in disease burden and epidemiology in older adults following childhood PCV vaccination

A preliminary analysis from the Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE) project assessed the changes in the incidence and serotype distribution of pneumococcal disease in older adults following the introduction of PCV into childhood immunization schedules.<sup>2</sup> The PSERENADE project aims to assess the impact of childhood use of PCV10 and PCV13 on invasive pneumococcal disease (IPD) incidence (including serotype replacement) and serotype distribution.

### Indirect effects of infant immunization programmes on IPD in adults ≥65 years

Data from 77 surveillance sites that had been operational for one or more years by 1 January 2018 in 62 countries using PCV10 or PCV13 in childhood immunization programmes were analysed to estimate the incidence of IPD in adults ≥65 years and the distribution of serotypes causing IPD in adults ≥50 years.<sup>8</sup> The countries represented all geographical regions and income levels, although there was a predominance of sites in HICs. At this time, only preliminary results are available and these do not include data from all eligible sites. Data cleaning, analytical decisions and model refinement are ongoing. Final results will be available in mid-2021.

Data for adults ≥65 years from 28 of the 77 sites were included in the analysis. The sites were predominantly in HICs, except for one site in South Africa, which is classified as an upper-middle-income country (UMIC). Data from 5 LMICs were not included because of the low numbers of individuals in this age group. In the sites from which data were analysed, a substantial indirect effect was observed for any serotype with demonstrated effectiveness in children under 5 years, i.e. the serotypes (STs) in PCV7 plus STs 1, 5, and 7F in the surveillance sites where PCV10 was being used (PCV10 sites), as well as STs 6A in both PCV10- and PCV13-using sites, and 19A (though not ST 3) in the sites where PCV13 was being used (PCV13 sites). The incidence of non-vaccine-type (NVT) IPD in adults ≥65 years increased in most PCV10 and PCV13 sites, but the magnitude of the increase varied. In most sites the incidence of NVT IPD has been trending upwards in recent years. The incidence of NVT IPD in both the PCV10 and PCV13 sites showed either no change or up to a 2.5-fold increase in years 7 and 8 after the introduction of the respective vaccines. Net decreases in the incidence of overall IPD were observed in 11 of 15 sites and no net difference from baseline in 4 sites. There is currently no evidence of a net IPD increase, though this may change if the incidence of NVT IPD continues to increase. There

## Évolution de la charge de morbidité et de l'épidémiologie chez les personnes âgées après la vaccination des enfants par le VPC

Une analyse préliminaire a été réalisée dans le cadre du projet PSERENADE (estimation de la distribution et du remplacement des sérotypes pneumococciques) pour étudier l'évolution de l'incidence de la pneumococcie et de la distribution des sérotypes chez les personnes âgées après l'introduction du VPC dans le calendrier de vaccination de l'enfant.<sup>2</sup> Le projet PSERENADE vise à évaluer les effets de l'utilisation du VPC10 et du VPC13 chez l'enfant sur l'incidence de la pneumococcie invasive (y compris le remplacement des sérotypes) et la distribution des sérotypes.

### Effets indirects des programmes de vaccination du nourrisson sur la pneumococcie invasive chez les adultes de ≥65 ans

Les données provenant de 77 sites de surveillance qui étaient opérationnels depuis au moins un an au 1<sup>er</sup> janvier 2018, situés dans 62 pays administrant le VPC10 ou le VPC13 dans les programmes de vaccination de l'enfant, ont été analysées pour estimer l'incidence de la pneumococcie invasive (PI) chez les adultes de ≥65 ans et la distribution des sérotypes responsables de la PI chez les adultes de ≥50 ans.<sup>8</sup> Les pays représentaient toutes les régions du monde et tous les niveaux de revenu, bien que les sites des pays à revenu élevé aient été plus nombreux. À ce stade, on ne dispose que de résultats préliminaires, qui n'incluent pas les données de tous les sites concernés. Un nettoyage des données, des décisions analytiques et un affinement du modèle sont en cours. Les résultats définitifs seront disponibles à la mi-2021.

Les données sur les adultes de ≥65 ans provenant de 28 des 77 sites ont été incluses dans l'analyse. Ces sites se trouvaient principalement dans des pays à revenu élevé, à l'exception d'un site en Afrique du Sud, pays qui appartient à la catégorie des pays à revenu intermédiaire de la tranche supérieure (PRITS). Les données de 5 PRITI n'ont pas été incluses en raison d'un nombre insuffisant de sujets dans cette tranche d'âge. Sur les sites dont les données ont été analysées, un effet indirect substantiel a été observé pour tous les sérotypes pour lesquels l'efficacité vaccinale chez les enfants de moins de 5 ans est avérée, à savoir les sérotypes contenus dans le VPC7, auxquels s'ajoutent les sérotypes 1, 5 et 7F sur les sites de surveillance où le VPC10 est administré (sites VPC10), ainsi que le sérotype 6A sur les sites utilisant aussi bien le VPC10 que le VPC13 et le sérotype 19A (mais pas le sérotype 3) sur les sites administrant le VPC13 (sites VPC13). On a observé une progression de l'incidence de la PI due à des sérotypes non vaccinaux chez les adultes de ≥65 ans sur la plupart des sites VPC10 et VPC13, mais l'ampleur de cette augmentation était variable. Sur la plupart des sites, l'incidence de la PI due à des sérotypes non vaccinaux enregistre une tendance à la hausse depuis quelques années. Sur les sites VPC10 et VPC13, on a constaté qu'au bout de la 7<sup>e</sup> et de la 8<sup>e</sup> année après l'introduction de ces vaccins respectifs, l'incidence de la PI due aux sérotypes non vaccinaux était soit restée constante, soit avait augmenté d'un facteur pouvant aller jusqu'à 2,5. Une baisse nette de l'incidence de la PI toutes origines confondues a été observée dans 11 des 15 sites, tandis qu'aucune différence nette n'était constatée par

<sup>8</sup> Knoll MD, et al. Global landscape review of serotype-specific invasive pneumococcal disease surveillance among countries using PCV10/13: the Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE) Project. *Microorganisms*. 2021; 9: 742.

<sup>8</sup> Knoll MD, et al. Global landscape review of serotype-specific invasive pneumococcal disease surveillance among countries using PCV10/13: the Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE) Project. *Microorganisms*. 2021; 9: 742.

were insufficient data to allow comparison of indirect effects by vaccination schedule.

Data from LMICs for adults  $\geq 65$  years within this analysis were limited. From first principles, it would be expected that a higher transmission intensity in LMICs would result in the indirect effects of childhood immunization being less pronounced, especially where vaccine coverage is low. Data from 6 sites in LMIC settings for adults  $\geq 50$  years suggest that the trends were consistent with those observed in adults  $\geq 65$  years in the analysis that was predominantly from HIC settings. A greater increase in NVT IPD was observed in one UMIC among those  $\geq 50$  years compared with those aged 18–49 years. The magnitude of change in other sites varied, with some sites showing a decline in NVT IPD among those aged 18–49 years. Hence, caution is needed in extrapolating data from a wide age range of adults who are  $\geq 18$  years of age to those  $\geq 50$  years.

#### **Serotype distribution of IPD among adults $\geq 50$ years in the post-PCV10/13 period**

In settings with 7 years or more of PCV10/13 use in children with over 70% coverage in each of the last 3 years (defined here as mature childhood PCV programmes), about 15% of IPD in older adults is caused by PCV10 STs in PCV10 sites and by PCV13 STs (excluding ST3, since PCV13 does not appear to have much of an effect on ST3) in PCV13 sites, with an additional 14% being due to ST3 in both.

IPD due to STs in PPV23, and in the yet unlicensed PCV24, account for more than 70% of residual IPD cases in adults  $\geq 50$  years, while STs in the yet unlicensed PCV20 account for over 60%. Thus, effective higher valency PCVs under development would provide direct protection against most current STs in adults  $\geq 50$  years.

Available data suggest that the top serotypes in LMICs and indigenous populations in HICs with 7 or more years of PCV10/13 use in children are similar to those observed in the general population in HICs, though the proportion of PPV23 STs appeared to be lower in LMICs than in sites in HICs. However, the data from LMICs are limited; capacity to conduct high-quality surveillance should be strengthened, at least in a subset of representative LMICs, to generate more quality data.

New higher valency PCVs are likely to be available in the near future, and further discussion on the relative merits of their use in children and adults will be needed when data on the direct and indirect clinical effects of these vaccines become available.

rapport à l'incidence de référence sur 4 sites. Rien n'indique actuellement une augmentation nette de la PI, bien que cela puisse changer si l'incidence de la PI due aux sérotypes non vaccinaux continue de progresser. Les données disponibles n'étaient pas suffisantes pour permettre une comparaison des effets indirects en fonction du calendrier vaccinal.

Les données des PRITI sur les adultes de  $\geq 65$  ans étaient limitées dans cette analyse. En théorie, la plus grande intensité de transmission enregistrée dans les PRITI devrait se traduire par des effets indirects moins prononcés de la vaccination des enfants, en particulier là où la couverture vaccinale est faible. Les données provenant de 6 sites situés dans des PRITI sur les adultes de  $\geq 50$  ans révèlent une tendance comparable à celle observée chez les adultes de  $\geq 65$  ans dans l'analyse portant principalement sur les pays à revenu élevé. Une augmentation plus marquée de la PI due à des sérotypes non vaccinaux a été observée dans un PRITS chez les personnes de  $\geq 50$  ans par rapport à la tranche d'âge de 18–49 ans. L'ampleur des changements sur les autres sites était variable, certains sites présentant un déclin de la PI due à des sérotypes non vaccinaux chez les personnes de 18 à 49 ans. Il faut donc faire preuve de prudence lorsque les données relatives à une large tranche d'âge d'adultes de  $\geq 18$  ans sont extrapolées aux personnes de  $\geq 50$  ans.

#### **Distribution des sérotypes de la PI chez les adultes de $\geq 50$ ans dans la période post-VPC10/13**

Dans les pays où le VPC10/13 est administré aux enfants depuis 7 ans ou plus avec un taux de couverture de plus de 70% pour chacune des 3 dernières années (critère utilisé ici pour définir un programme «bien établi» de vaccination par le VPC chez l'enfant), environ 15% des cas de PI chez les personnes âgées sont causés par des sérotypes contenus dans le VPC10 sur les sites VPC10 et par des sérotypes contenus dans le VPC13 (à l'exclusion du sérotype 3, sur lequel le VPC13 ne semble pas avoir d'effet significatif) sur les sites VPC13; en outre, 14% de cas supplémentaires sont dus au sérotype 3 sur les deux types de site.

Les cas de PI dus aux sérotypes contenus dans le VPP23 et dans le VPC24 non encore homologué représentent plus de 70% des cas restants de PI chez les adultes de  $\geq 50$  ans, tandis que les sérotypes contenus dans le VPC20, non encore homologué, sont à l'origine de plus de 60% des cas. Ainsi, les VPC de valence supérieure en cours de développement, s'ils sont efficaces, confèreraient une protection directe contre la plupart des sérotypes actuels chez les adultes de  $\geq 50$  ans.

Les données disponibles laissent supposer que les sérotypes les plus courants dans les PRITI et parmi les populations autochtones des pays à revenu élevé qui utilisent le VPC10/13 chez l'enfant depuis 7 ans ou plus sont analogues à ceux observés dans la population générale des pays à revenu élevé, bien que la proportion de sérotypes du VPP23 semble inférieure dans les PRITI par rapport aux sites situés dans les pays à revenu élevé. Toutefois, les données provenant des PRITI sont limitées; la capacité de ces pays à assurer une surveillance de qualité doit être renforcée, du moins dans un sous-ensemble de PRITI représentatifs, afin de générer davantage de données fiables.

De nouveaux VPC de valence supérieure devraient être disponibles dans un avenir proche et un nouvel examen des avantages relatifs de leur utilisation chez l'enfant et chez l'adulte devra être mené lorsque l'on disposera de données sur les effets cliniques directs et indirects de ces vaccins.

## Vaccines for use in older adults

Two vaccines are currently available for the prevention of pneumococcal disease in adults, PPV23 and PCV13. Two additional PCVs with 15 (Merck) and 20 (Pfizer) serotypes are in the late stages of clinical development. Two 24-valent PCV products (PCV24) are in preclinical or early clinical development. The serotype composition of these vaccines is shown in *Table 2*.

## Immunogenicity

Immune responses to PCV13 and PPV23 in adults  $\geq 50$  years were assessed in a structured literature review.<sup>2</sup> Most of the studies were conducted in HIC (40 studies); 4 studies were conducted in 3 UMIC/LMIC (India, Mexico and South Africa). Since unimmunized older adults may have high levels of binding antibody but low opsonizing antibodies (OPA), data on both total antibody and OPA were analysed. Studies with data for more than one age group were classified as grade 1 and those with data on only a single age group were classified as grade 2. Since there are no defined immune correlates of protection for older adults, the conclusions are based on a review of the trends in geometric mean concentrations of IgG antibodies, geometric mean titres of OPA and geometric mean fold response.

Both vaccines were found to be immunogenic in adults  $\geq 50$  years. There was a declining trend in antibody response by age at vaccination, primarily in those aged 70 years and above. However, heterogeneity between studies exceeded those between age groups and the precision of estimates was limited, with wide confidence intervals across age groups and studies. The clinical significance of the observed decline is unclear. Persistence of functional antibody (OPA) and IgG by age at immunization was similar for PCV13 and PPV23.

To determine the immune response to sequential PCV-PPV23 vaccination schedules, the evidence extracted from the immunogenicity studies included in the review, as well as additional immunogenicity studies published subsequently that included data on sequential schedules, were analysed. On the basis of the immunogenicity data alone, a follow-up dose of PPV23 did not appear to have an immunological advantage over PCV13 alone for the serotypes common to both vaccines. A sequential regimen did not result in lower immune response compared with PPV23 alone and the response was supe-

## Vaccins à administrer aux personnes âgées

Deux vaccins sont actuellement disponibles pour la prévention de la pneumococcie chez l'adulte: le VPP23 et le VPC13. Deux autres VPC, contenant respectivement 15 sérotypes (Merck) et 20 sérotypes (Pfizer), ont atteint un stade avancé de développement clinique. Deux VPC 24-valents (VPC24) sont en phase de développement préclinique ou ont atteint les premiers stades du développement clinique. Les sérotypes contenus dans ces vaccins sont indiqués dans le *Tableau 2*.

## Immunogénicité

La réponse immunitaire au VPC13 et au VPP23 chez les adultes de  $\geq 50$  ans a été évaluée dans le cadre d'une revue structurée de la littérature.<sup>2</sup> La plupart des études (40) avaient été menées dans des pays à revenu élevé, tandis que 4 concernaient 3 PRITS/PRITI (Afrique du Sud, Inde et Mexique). Étant donné que les personnes âgées non immunisées peuvent présenter des taux élevés d'anticorps de liaison mais des taux faibles d'anticorps opsonisants, l'analyse a été menée en tenant compte à la fois des données sur le taux total d'anticorps et sur les anticorps opsonisants. Les études fournissant des données pour plus d'une tranche d'âge ont été catégorisées comme étant de niveau 1 et celles portant sur une seule tranche d'âge ont été désignées de niveau 2. Puisqu'il n'existe aucun corrélat immunitaire défini de la protection pour les personnes âgées, les conclusions reposent sur un examen des tendances de la moyenne géométrique des concentrations d'anticorps IgG, des titres d'anticorps opsonisants et du facteur de réponse.

Les résultats indiquent que les deux vaccins sont immunogènes chez les adultes de  $\geq 50$  ans. On a observé un déclin de la réponse en anticorps en fonction de l'âge à la vaccination, principalement chez les sujets âgés de 70 ans et plus. Cependant, l'hétérogénéité entre les études était plus importante que celle entre les tranches d'âge et la précision des estimations était limitée, avec de larges intervalles de confiance sur l'ensemble des tranches d'âge et des études. L'importance clinique du déclin observé est incertaine. La persistance des anticorps fonctionnels (opsonisants) et des IgG selon l'âge à la vaccination était semblable pour le VPC13 et le VPP23.

Pour déterminer la réponse immunitaire à un schéma vaccinal séquentiel VPC-PPV23, les données tirées des études d'immunogénicité incluses dans la revue, ainsi que d'autres études d'immunogénicité publiées ultérieurement qui fournissaient des informations sur la vaccination séquentielle, ont été analysées. Sur la base des seules données d'immunogénicité, l'administration d'une dose de suivi de VPP23 ne semble pas présenter d'avantage immunologique par rapport à l'administration de VPC13 seul pour les sérotypes communs aux deux vaccins. Un schéma séquentiel n'entraînait pas de réponse immunitaire inférieure par rapport à l'administration de VPP23 seul, et la

Table 2 **Licensed and unlicensed pneumococcal vaccines for use in adults**

Tableau 2 **Vaccins antipneumococques homologués et non homologués pour un usage chez l'adulte**

Status – Statut	Vaccine – Vaccin	Serotypes – Sérotypes
Licensed – Homologué	PPV23	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F
	PCV13	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F
Unlicensed – Non homologué	PCV15	PCV13 + 22F, 33F
	PCV20	PCV13 + 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F
	PCV24	PPV23 + 6A

rior for some serotypes, which is consistent with a priming effect of PCV for subsequent vaccination for the common serotypes. Without an understanding of the immunological correlates of protection, it is difficult to draw conclusions based on these data about the added benefit of a sequential schedule in terms of efficacy or effectiveness. In the absence of compelling evidence, the use of a sequential schedule will largely be driven by the serotype coverage of the PCV and PPV products used. Data are insufficient to determine the optimal interval between doses in a sequential schedule, though in the studies so far (with intervals ranging from 2 months to 3–4 years), longer intervals were associated with better responses for a few serotypes. The clinical relevance of the differences in antibody responses is not known.

### Efficacy and effectiveness of PCV13 and PPV23

A recent systematic review provided updated information on vaccine efficacy and effectiveness of pneumococcal vaccination in older adults for the prevention of IPD, VT IPD, Pn CAP and vaccine-type Pn CAP (VT Pn CAP).<sup>9, 10</sup> All the studies included in the review were from HICs. The observation period following vaccination varied in the studies included in the pooled analysis. For the PPV23 studies, it ranged from 1 to 9 years following vaccination, with most studies having a duration of observation of 2–5 years. For PCV13, the median duration of observation following vaccination was almost 4 years in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA),<sup>11</sup> whereas it was 1–5 years for the 2 observational studies and a variable time period for a third study.<sup>10</sup>

### Invasive pneumococcal disease

The evidence from the systematic review supports the efficacy and effectiveness of both PPV23 and PCV13 against IPD in adults  $\geq 50$  years. Though there are no direct comparisons of the 2 vaccines, the VE estimates for PCV13 and PPV23 in different studies are similar. The VE for PPV23 ranged from 43% (95% confidence limits (CL) 21, 60) in case-control studies to 76% (95% CL –18, 95) in randomized controlled trials (RCTs). The VE for PCV13 was 52% (95% CL 22, 77) against all IPD and 75% (95% CL 41, 91) against VT IPD in one RCT. The observed increase in non-PCV STs in surveillance studies in older adults following the use of PCV in childhood may affect the overall impact of PCV13 and PPV23 in adults, as a result of a decline in PCV13 STs and an increase in non-PCV13 and non-PPV23 STs respectively. The impact of PPV23 in populations with mature PCV programmes will be dependent on PPV23 VE against unique PPV23 STs not included in PCV13; there are limited data on the impact of PPV23 in this situation.

réponse était supérieure pour certains sérotypes, ce qui laisse supposer un effet d'amorçage du VPC pour les vaccinations ultérieures pour les sérotypes communs. Sans connaître les corrélats immunologiques de la protection, il est difficile de tirer des conclusions à partir de ces données concernant l'avantage supplémentaire que pourrait avoir un schéma séquentiel en termes d'efficacité. En l'absence de données probantes, l'utilisation d'un schéma vaccinal séquentiel dépendra dans une large mesure de la couverture sérotypique des produits de VPC et VPP utilisés. Les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer l'intervalle optimal entre les doses d'un schéma séquentiel; toutefois, dans les études menées à ce jour (avec des intervalles variant entre 2 mois et 3-4 ans), les intervalles plus longs étaient associés à une meilleure réponse immunitaire pour quelques sérotypes. L'importance clinique de ces différences de la réponse en anticorps n'est pas connue.

### Efficacité du VPC13 et du VPP23

Une revue systématique récente a permis de recueillir des informations actualisées sur l'efficacité de la vaccination antipneumococcique chez les personnes âgées, en termes de prévention de la PI, de la PI due à des sérotypes vaccinaux, de la PAC à pneumocoques et de la PAC à pneumocoques due à des sérotypes vaccinaux.<sup>9, 10</sup> Toutes les études incluses dans la revue concernaient des pays à revenu élevé. La période d'observation après la vaccination différait entre les différentes études incluses dans l'analyse groupée. Pour les études sur le VPP23, elle variait entre 1 et 9 ans après la vaccination, s'établissant à 2-5 ans dans la plupart des études. Pour le VPC13, la durée médiane de la période d'observation après la vaccination était de presque 4 ans dans l'essai CAPiTA (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults),<sup>11</sup> tandis qu'elle était de 1-5 ans pour les 2 études d'observation et d'une durée variable pour une troisième étude.<sup>10</sup>

### Pneumococcie invasive

Les données tirées de la revue systématique indiquent que le VPP23 et le VPC13 sont tous deux efficaces contre la PI chez les adultes de  $\geq 50$  ans. Bien qu'aucune comparaison directe des 2 vaccins ne soit disponible, les estimations de l'efficacité vaccinale du VPC13 et du VPP23, établies dans le cadre d'études différentes, sont comparables. Pour le VPP23, l'efficacité vaccinale variait entre 43% (intervalle de confiance (IC) à 95%: 21-60) dans les études cas-témoins et 76% (IC à 95%: 18-95) dans les essais contrôlés randomisés. Pour le VPC13, l'efficacité vaccinale était de 52% (IC à 95%: 22-77) contre toutes les formes de PI et de 75% (IC à 95%: 41-91) contre la PI due aux sérotypes vaccinaux dans un essai contrôlé randomisé. L'augmentation des sérotypes non vaccinaux observée dans les études de surveillance chez les personnes âgées après l'utilisation du VPC chez l'enfant pourrait influencer sur l'impact global des vaccins VPC13 et VPP23 chez l'adulte en raison du déclin des sérotypes du VPC13 et de la progression des sérotypes non-VPC13 et non-VPP23, respectivement. L'impact du VPP23 dans les populations bénéficiant de programmes bien établis de vaccination antipneumococcique dépendra de l'efficacité vaccinale du VPP23 contre des sérotypes particuliers du VPP23 qui n'entrent pas dans la composition du VPC13; les données relatives à l'impact du VPP23 dans une telle situation sont limitées.

<sup>9</sup> Berild JD, et al. A systematic review of studies published between 2016 and 2019 on the effectiveness and efficacy of pneumococcal vaccination on pneumonia and invasive pneumococcal disease in an elderly population. *Pathogens*. 2020; 9(4).

<sup>10</sup> Winje BA, et al. Efficacy and effectiveness of pneumococcal vaccination in adults – an update of the literature. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2019.

<sup>11</sup> Bonten MJ, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015; 372(12): 1114–1125.

<sup>9</sup> Berild JD, et al. A systematic review of studies published between 2016 and 2019 on the effectiveness and efficacy of pneumococcal vaccination on pneumonia and invasive pneumococcal disease in an elderly population. *Pathogens*. 2020; 9(4).

<sup>10</sup> Winje BA, et al. Efficacy and effectiveness of pneumococcal vaccination in adults – an update of the literature. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2019.

<sup>11</sup> Bonten MJ, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015; 372(12): 1114–1125.



## Pneumonia

The available evidence shows that both PCV13 and PPV23 have efficacy and effectiveness against Pn CAP. PCV13 had a VE of 31% (95%CL 10, 47) against Pn CAP and 46% (95% CL 22, 63) against VT Pn CAP in one RCT.<sup>11</sup> PPV23 had a pooled estimate for VE of 64% (95% CL 35, 80) against Pn CAP from 2 RCTs and 51% (95% CL 16, 71) from a single cohort study. There was clear evidence of efficacy of PCV13 against non-bacteraemic pneumonia.<sup>11</sup> Evidence suggests that PPV23 is also effective against non-bacteraemic pneumonia for up to 5 years following vaccination when given to those under 75 years of age.<sup>12</sup>

## Mortality

There was insufficient evidence to draw conclusions on the impact of PCV13 or PPV23 on mortality among older adults.

## Effect of age

PCV13 was shown to be efficacious in adults up to 74 years of age against VT-Pn CAP in one RCT; in those vaccinated beyond this age, the efficacy estimates had wide confidence limits and no conclusion could be drawn.<sup>11</sup> Data from indirect cohort studies showed a similar VE for PPV23 against IPD in the age groups 65–74 years, 75–84 years and ≥85 years (point estimates ranging from 25% to 33%). A case–control study in the Republic of Korea showed that VE against IPD declined after 74 years, but estimates were imprecise. Data on VE of PPV23 against Pn CAP came only from case–control studies and were imprecise when stratified by age, making age-related trends difficult to interpret.

## Duration of protection

The duration of protection was assessed through a systematic review that used publications identified in 2 other recent systematic reviews<sup>9, 13</sup> and additional articles published subsequently.<sup>2</sup>

Data from the CAPiTA trial<sup>11</sup> and 2 post-hoc analyses of the trial<sup>14, 15</sup> indicated that PCV13 provides protection against IPD and VT Pn CAP for up to 5 years following vaccination. Only observational data are available for duration of protection of PPV23 vaccination. Declining trends in effectiveness have been observed, starting 2 years after vaccination in one study and 5 years after vaccination in other studies.

## Pneumonie

Les données disponibles montrent que le VPC13 et le VPP23 sont tous deux efficaces contre la PAC à pneumocoques. Dans un essai contrôlé randomisé, le VPC13 présentait une efficacité vaccinale de 31% (IC à 95%: 10-47) contre la PAC à pneumocoques et de 46% (IC à 95%: 22-63) contre la PAC à pneumocoques due aux sérotypes vaccinaux.<sup>11</sup> Pour le VPP23, l'estimation combinée de l'efficacité vaccinale contre la PAC à pneumocoques était de 64% (IC à 95%: 35-80) dans 2 essais contrôlés randomisés et de 51% (IC à 95%: 16-71) dans une étude de cohorte unique. L'efficacité du VPC13 contre la pneumonie non-bactériémique était clairement démontrée.<sup>11</sup> Les données laissent supposer que le VPP23 est également efficace contre la pneumonie non bactériémique pendant une période pouvant aller jusqu'à 5 ans après la vaccination lorsqu'il est administré à des sujets de moins de 75 ans.<sup>12</sup>

## Mortalité

Les données existantes sont insuffisantes pour tirer des conclusions concernant l'impact de la vaccination par le VPC13 ou le VPP23 sur la mortalité des personnes âgées.

## Effets de l'âge

Dans un essai contrôlé randomisé, il a été démontré que le VPC13 était efficace contre la PAC à pneumocoques due aux sérotypes vaccinaux chez les adultes jusqu'à l'âge de 74 ans; chez les personnes vaccinées au-delà de cet âge, les estimations de l'efficacité étaient associées à un large intervalle de confiance, ne permettant pas de tirer de conclusion.<sup>11</sup> Les données issues d'études de cohortes indirectes ont révélé que l'efficacité du VPP23 contre la PI était comparable dans les tranches d'âge de 65-74 ans, 75-84 ans et ≥85 ans (estimations ponctuelles variant entre 25% et 33%). Une étude cas-témoins menée en République de Corée a indiqué que l'efficacité vaccinale contre la PI diminuait après l'âge de 74 ans, mais les estimations étaient imprécises. Concernant l'efficacité du VPP23 contre la PAC à pneumocoques, les seules données disponibles provenaient d'études cas-témoins et étaient peu précises lorsqu'elles étaient stratifiées selon l'âge, rendant difficile toute interprétation des tendances en fonction de l'âge.

## Durée de la protection

La durée de la protection a été évaluée au moyen d'une revue systématique intégrant des publications identifiées dans le cadre de 2 autres revues systématiques récentes<sup>9, 13</sup> et des articles supplémentaires publiés ultérieurement.<sup>2</sup>

Les données de l'essai CAPiTA<sup>11</sup>, ainsi que 2 analyses post-hoc portant sur cet essai,<sup>14, 15</sup> ont indiqué que le VPC13 conférait une protection contre la PI et la PAC à pneumocoques due aux sérotypes vaccinaux pendant une période pouvant aller jusqu'à 5 ans après la vaccination. S'agissant de la durée de protection offerte par le vaccin VPP23, seules des données d'observation sont disponibles. Un déclin de l'efficacité a été observé, à partir de 2 ans après la vaccination dans une étude et de 5 ans après la vaccination dans d'autres.

<sup>12</sup> Kim JH, Chun BC, Song JY et al. Direct effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease and non-bacteraemic pneumococcal pneumonia in elderly population in the era of pneumococcal conjugate vaccine: a case-control study. *Vaccine*, 2019; 37(21): 2797-804.

<sup>13</sup> Blommaert A, et al. Use of pneumococcal vaccines in the elderly: an economic evaluation. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2016.

<sup>14</sup> Patterson S, et al. for the CAPiTA Study Group. A post hoc assessment of duration of protection in CAPiTA (Community Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults). *Trials in Vaccinology*. 2017; 5: 92–96.

<sup>15</sup> Suaya JA, et al. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine*. 2018; 36(11): 1477-83.

<sup>12</sup> Kim JH, Chun BC, Song JY et al. Direct effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease and non-bacteraemic pneumococcal pneumonia in elderly population in the era of pneumococcal conjugate vaccine: a case-control study. *Vaccine*, 2019; 37(21): 2797-804.

<sup>13</sup> Blommaert A, et al. Use of pneumococcal vaccines in the elderly: an economic evaluation. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2016.

<sup>14</sup> Patterson S, et al. for the CAPiTA Study Group. A post hoc assessment of duration of protection in CAPiTA (Community Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults). *Trials in Vaccinology*. 2017; 5: 92–96.

<sup>15</sup> Suaya JA, et al. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine*. 2018; 36(11): 1477-83.

## Optimum age for vaccination

Modelling using data from England and Wales<sup>2</sup> suggested that vaccination at 55 years of age has optimum impact on older adults in terms of total cases averted. Vaccination of those  $\geq 80$  years results in the greatest number of cases averted per 1000 vaccinated in most of the scenarios included in the model. However, the optimum age is likely to vary depending on population age structure and disease burden variation between countries.

## Cost-effectiveness

A recent systematic review of economic evaluations of pneumococcal vaccine strategies for adults aged  $\geq 50$  years in LMICs assessed data from 17 studies, comprising 6 full articles and 11 conference abstracts.<sup>16</sup> Most of the studies showed that both vaccines were either cost-saving or cost-effective in the country in which the study was conducted. However, all but 3 included at least one employee of a pharmaceutical company manufacturing PCV13 or PPV23 as a co-author. It was notable that the incremental cost-effectiveness of PCV13 or PPV23 relative to each other was strongly biased towards the vaccine produced by the manufacturer sponsoring the study. Given the lack of important details from many of the studies that were available only in abstract form, study limitations, and potential biases, it is difficult to draw conclusions about the cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older adults in LMICs.

A systematic review of cost-effectiveness analyses investigated the peer-reviewed literature from 1980 to 2016 for estimates of the economic value among adult populations in the USA.<sup>17</sup> Findings from the review included estimates of value for adult pneumococcal vaccinations (PCV or PPV) that would be considered cost-effective, with estimates ranging from cost-saving to not cost-effective. However, these estimates were mainly based on data from a period before the indirect effects of infant immunization were fully realized.

The US Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recently recommended that immunocompetent adults  $\geq 65$  years receive PPV23 only, rather than both PPV23 and PCV13, although PCV13 followed by PPV23 is recommended based on shared clinical decision-making.<sup>18, 19</sup> Three economic models that assessed the incremental cost-effectiveness of adding PCV13 routinely to all immunocompetent adults aged  $\geq 65$  years,

## Âge optimal pour la vaccination

Selon une modélisation effectuée avec des données provenant d'Angleterre et du pays de Galles,<sup>2</sup> il semble que 55 ans soit l'âge auquel la vaccination a un impact optimal pour les personnes âgées, en termes du nombre total de cas évités. Dans la plupart des scénarios inclus dans cette modélisation, la vaccination des sujets de  $\geq 80$  ans se traduit par le plus grand nombre de cas évités pour 1000 personnes vaccinées. Cependant, il est probable que l'âge optimal varie en fonction de la structure par âge de la population et de la charge de morbidité de chaque pays.

## Rapport coût-efficacité

Lors d'une revue systématique récente, portant sur des études d'évaluation économique des stratégies de vaccination antipneumococcique chez les adultes de  $\geq 50$  ans dans les PRITI, les données de 17 études ont été examinées, dont 6 articles en texte intégral et 11 résumés de conférence.<sup>16</sup> La plupart des études montraient que les deux vaccins offraient un bon rapport coût-efficacité ou permettaient même de réaliser des économies dans le pays où l'étude avait été menée. Toutefois, toutes ces études sauf 3 comptaient parmi les co-auteurs au moins une personne travaillant pour une société pharmaceutique qui fabrique des vaccins VPC13 ou VPP23. Il a en particulier été constaté que dans la comparaison entre le VPC13 et le VPP23, le rapport coût-efficacité différentiel présenté favorisait fortement le vaccin produit par le fabricant parrain de l'étude. Étant donné que certains détails importants sont absents dans les études disponibles uniquement sous forme de résumés, et compte tenu des limites des études et de leurs biais potentiels, il est difficile de tirer des conclusions sur le rapport coût-efficacité de la vaccination antipneumococcique chez les personnes âgées dans les PRITI.

Une revue systématique d'analyses du rapport coût-efficacité a été réalisée à partir de publications soumises à comité de lecture entre 1980 et 2016 pour estimer la valeur économique de la vaccination chez la population adulte aux États-Unis d'Amérique.<sup>17</sup> Cette revue a notamment permis d'obtenir des estimations de la valeur de la vaccination antipneumococcique (par VPC ou VPP) chez l'adulte en termes de rapport coût-efficacité, selon une échelle allant de la génération d'économies à une inefficacité au regard des coûts. Cependant, ces estimations se fondaient essentiellement sur des données recueillies à une période où les effets indirects de la vaccination des nourrissons ne s'étaient pas encore pleinement manifestés.

L'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) des États-Unis d'Amérique a récemment recommandé que les adultes immunocompétents de  $\geq 65$  ans reçoivent uniquement le VPP23, au lieu d'une vaccination incluant à la fois le VPP23 et le VPC13, bien que l'administration de VPC13 suivi de VPP23 soit recommandée sur la base d'une décision clinique conjointe.<sup>18, 19</sup> Cette recommandation a été formulée sur la base de 3 modèles économiques qui consistaient à évaluer le rapport coût-efficacité diffé-

<sup>16</sup> Shao Y, Stoecker C. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccines among adults over 50 years old in low- and middle-income countries: a systematic review. *Expert Rev Vaccines*. 2021; 1-11.

<sup>17</sup> Leidner AJ, et al. Cost-effectiveness of adult vaccinations: a systematic review. *Vaccine*. 2019; 37(2): 226-234.

<sup>18</sup> When patients and vaccine providers engage in shared clinical decision-making to determine whether PCV13 is right for the specific individual aged  $\geq 65$  years, considerations may include the individual patient's risk of exposure to PCV13 serotypes and the risk of pneumococcal disease for that person as a result of underlying medical conditions (see citation for more details).

<sup>19</sup> Matanock A, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019; 68(46): 1069-1075.

<sup>16</sup> Shao Y, Stoecker C. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccines among adults over 50 years old in low- and middle-income countries: a systematic review. *Expert Rev Vaccines*. 2021: 1-11.

<sup>17</sup> Leidner AJ, et al. Cost-effectiveness of adult vaccinations: a systematic review. *Vaccine*. 2019; 37(2): 226-234.

<sup>18</sup> Lorsqu'un patient de  $\geq 65$  ans et un prestataire s'engagent dans un processus de décision clinique conjointe pour déterminer si le VPC13 est indiqué chez ce patient particulier, les éléments à prendre en compte sont notamment le risque individuel d'exposition du patient aux sérotypes contenus dans le VPC13 et le risque de pneumococcie auquel est exposée la personne du fait d'affections médicales sous-jacentes (voir la citation pour plus de détails).

<sup>19</sup> Matanock A, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019; 68(46): 1069-1075.

in the context of the indirect effects experienced to date of childhood PCV13 use, contributed to the decision. Across the 3 models, the base case estimates for the cost per quality-adjusted life year (QALY) saved ranged from US\$ 186 000 to US\$ 765 000 (US\$ 2017), which implies that it is not cost-effective.<sup>20</sup> In contrast, in Australia PCV13 was funded for all adults over 65 years in 2019, based on an economic assessment by the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.<sup>21</sup> This led to PCV13 being provided free of charge under the National Immunisation Program from July 2020, for indigenous adults from 50 years and for non-indigenous adults from 70 years.<sup>22</sup>

## Safety

The review of the safety of PCV13 was based on data from a recent systematic review<sup>23</sup> plus 9 additional publications that were published between January 2018 and August 2019. For PPV23, publications identified in a systematic review<sup>13</sup> plus 4 additional publications up to 2019 were reviewed. The review indicated that both PCV13 and PPV23 were safe and well tolerated in older adults. Post-marketing surveillance also did not indicate any unanticipated safety signals.

## Implementation issues

While an increasing number of countries have policies for vaccinating adults with seasonal influenza vaccine, few LMICs in the WHO African and South-East Asian regions have such policies. Very few LMICs have policies for pneumococcal vaccination of older adults. Hence, platforms for vaccinating older adults are yet to be established in many countries. However, high coverage of older adults with seasonal influenza vaccination has been achieved in several LMICs, demonstrating its feasibility. The platforms established for providing COVID-19 vaccination to older adults in LMICs could be leveraged in future.

Data suggest that pneumococcal vaccine supply is likely to meet the projected demand for vaccination of older adults. However, country preference for specific products could create supply shortages for PCV products as higher valency products become available, and the PPV23 supply situation is unstable. A secure supply would require a clear signal to manufacturers about the future use of these vaccines in adults.

rentiel de l'ajout systématique de la vaccination par le VPC13 chez tous les adultes immunocompétents de ≥65 ans, en tenant compte des effets indirects observés à ce jour de la vaccination des enfants par le VPC13. Dans les 3 modèles, les estimations de base du coût par QALY gagnée (année de vie ajustée sur la qualité de vie) variait entre 186 000 et 765 000 dollars des États-Unis (en dollars de 2017), ce qui implique que l'intervention est inefficace en termes de coûts.<sup>20</sup> Par comparaison, en Australie, des financements ont été consacrés à la vaccination par le VPC13 de tous les adultes de plus de 65 ans en 2019, sur la base d'une évaluation économique du Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.<sup>21</sup> Cela a conduit, à partir de juillet 2020, à l'administration gratuite du VPC13 aux adultes de 50 ans ou plus dans les populations autochtones et à ceux de 70 ans ou plus dans les populations non autochtones, dans le cadre du programme national de vaccination.<sup>22</sup>

## Innocuité

L'innocuité du VPC13 a été examinée à partir de données tirées d'une revue systématique récente<sup>23</sup> et de 9 publications supplémentaires parues entre janvier 2018 et août 2019. Pour le VPP23, l'examen a porté sur des publications identifiées dans le cadre d'une revue systématique,<sup>13</sup> ainsi que 4 publications supplémentaires parues jusqu'en 2019. Cet examen a indiqué que le VPC13 et le VPP23 étaient tous deux sans danger et bien tolérés chez les personnes âgées. La surveillance postcommercialisation n'a en outre révélé aucun signal de sécurité inattendu.

## Questions liées à la mise en œuvre

Bien qu'un nombre croissant de pays aient adopté des politiques de vaccination des adultes contre la grippe saisonnière, peu de PRITI sont dotés de telles politiques dans les Régions OMS de l'Afrique et de l'Asie du Sud-Est. Très peu de PRITI ont adopté des politiques sur la vaccination antipneumococcique des personnes âgées. Ainsi, de nombreux pays sont dépourvus de plateformes adaptées à la vaccination des personnes âgées. Des taux élevés de couverture des personnes âgées par le vaccin contre la grippe saisonnière ont toutefois été atteints dans plusieurs PRITI, ce qui démontre la faisabilité de cette approche. Les plateformes mises en place dans les PRITI pour vacciner les personnes âgées contre la COVID-19 pourraient être mises à profit à l'avenir.

Selon les données disponibles, l'approvisionnement en vaccins antipneumococciques devrait être suffisant pour répondre à la demande escomptée pour la vaccination des personnes âgées. Cependant, la préférence accordée par les pays à des produits particuliers pourrait entraîner des pénuries de VPC à mesure que des produits de valence supérieure deviennent disponibles, et l'approvisionnement en VPP23 n'est pas stable. Pour parvenir à un approvisionnement fiable, il faudrait que les fabricants reçoivent un signal clair quant à l'utilisation future de ces vaccins dans la population adulte.

<sup>20</sup> Leidner AJ. Overview of three economic analyses of pneumococcal vaccinations at age 65 – presentation to the US Advisory Committee on Immunization Practices. 2019 (<https://www.vaxbenchmark.com/assets/files/slides/Pneumococcal-4-Leidner-508.pdf>, accessed August 2020).

<sup>21</sup> Cost-effectiveness review of pneumococcal vaccines for the National Immunisation Program (NIP). 2019 (<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/cer-pneumococcal-psd-july-2019.pdf>, accessed April 2021).

<sup>22</sup> National Immunisation Program Schedule 1 July 2020 (<https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/09/national-immunisation-program-schedule-for-all-people.pdf>, accessed 12 April 2021).

<sup>23</sup> Vadlamudi NK, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019; 37(8): 1021–1029.

<sup>20</sup> Leidner AJ. Overview of three economic analyses of pneumococcal vaccinations at age 65 – presentation to the US Advisory Committee on Immunization Practices. 2019 (<https://www.vaxbenchmark.com/assets/files/slides/Pneumococcal-4-Leidner-508.pdf>, consulté en août 2020).

<sup>21</sup> Cost-effectiveness review of pneumococcal vaccines for the National Immunisation Program (NIP). 2019 (<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/cer-pneumococcal-psd-july-2019.pdf>, consulté en avril 2021).

<sup>22</sup> National Immunisation Program Schedule 1 July 2020 (<https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/09/national-immunisation-program-schedule-for-all-people.pdf>, consulté le 12 avril 2021).

<sup>23</sup> Vadlamudi NK, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019; 37(8): 1021–1029.

## Guidance on pneumococcal vaccination in older adults

The available microbiological, epidemiological, and modelled data indicate that there is a substantial burden of disease attributable to *S. pneumoniae* in adults  $\geq 50$  years of age. Data on the indirect effects of childhood pneumococcal vaccination indicate that such programmes reduce the incidence of adult IPD caused by STs included in PCV products used in children. Recent systematic reviews indicate that both PPV23 and PCV13 provide protection against the serotypes included in these vaccines. Many countries currently do not provide routine vaccination to older adults and in many of those that do, coverage remains suboptimal. For LMICs, there are insufficient data on the burden of disease, and on vaccine efficacy, effectiveness and cost-effectiveness, to inform policy recommendations on pneumococcal vaccination in older adults.

On the basis of these considerations, WHO recommends that the introduction of PCV into national childhood immunization programmes and measures to sustain high coverage in children should be prioritized over initiating a pneumococcal vaccination programme for older adults.

In countries that have a mature childhood pneumococcal immunization programme, decisions about initiating such a programme in adults, using either PPV23 or PCV13, should take into account the local disease burden and cost-effectiveness considerations. The broad issues that should be considered when making decisions about vaccine introduction are outlined in a WHO guidance document titled “Principles and Considerations for Adding a Vaccine to a National Immunization Programme”<sup>24</sup> also apply to adult pneumococcal vaccination. In addition, the following issues also merit consideration:

1. population structure and demographics among older adults in the country to guide the selection of the target age for introduction;
2. enhanced surveillance to monitor serotypes responsible for the residual disease in older adults, and the serotype composition of PPV23, PCV13 and other PCV products under development; and
3. operational factors, including cost and cost-effectiveness, to ensure that optimal coverage can be consistently achieved in the target population. ■

<sup>24</sup> Principles and considerations for adding a vaccine into a national immunization programme: from decision to implementation and monitoring. Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/111548>, accessed November 2020).

## Orientations sur la vaccination antipneumococcique chez les personnes âgées

Les données microbiologiques, épidémiologiques et modélisées disponibles montrent qu'il existe une charge de morbidité considérable due à *S. pneumoniae* parmi les personnes de  $\geq 50$  ans. Les données sur les effets indirects de la vaccination antipneumococcique chez l'enfant indiquent que ces programmes se traduisent, chez l'adulte, par une réduction de l'incidence de la PI imputable aux sérotypes contenus dans les vaccins VPC administrés aux enfants. Des revues systématiques récentes montrent que le VPP23 et le VPC13 confèrent tous deux une protection contre les sérotypes contenus dans ces vaccins. Dans de nombreux pays, aucune vaccination systématique des personnes âgées n'est actuellement mise en œuvre et, dans ceux où elle l'est, la couverture reste souvent sous-optimale. Dans les PRITI, les données sur la charge de morbidité et sur l'efficacité et le rapport coût-efficacité des vaccins ne sont pas suffisantes pour permettre la formulation de recommandations politiques sur la vaccination antipneumococcique des personnes âgées.

Compte tenu de ces éléments, l'OMS recommande d'accorder la priorité à l'introduction du VPC dans les programmes nationaux de vaccination de l'enfant et au maintien d'un haut niveau de couverture chez les enfants avant d'envisager la mise en place d'un programme de vaccination antipneumococcique chez les personnes âgées.

Les pays déjà dotés d'un programme bien établi de vaccination antipneumococcique de l'enfant pourront décider s'il convient de lancer un programme semblable chez l'adulte, avec le VPP23 ou le VPC13, en tenant compte de la charge de morbidité locale et du rapport coût-efficacité de cette intervention. Les questions générales à aborder lors de toute décision relative à l'introduction d'un vaccin sont décrites dans un document d'orientation de l'OMS intitulé «Principes et considérations sur l'ajout d'un vaccin dans un programme national de vaccination»<sup>24</sup> et sont également applicables à la vaccination antipneumococcique de l'adulte. En outre, les éléments suivants méritent d'être pris en compte:

1. la structure et les caractéristiques démographiques de la population de personnes âgées dans le pays, pour orienter le choix de l'âge cible d'introduction du vaccin;
2. le renforcement de la surveillance pour suivre les sérotypes responsables des cas résiduels de maladie chez les personnes âgées, et la composition sérotypique du VPP23, du VPC13 et d'autres produits de VPC en cours de développement; et
3. les facteurs opérationnels, y compris le coût et le rapport coût-efficacité, pour garantir qu'une couverture optimale puisse être durablement atteinte dans la population cible. ■

<sup>24</sup> Principes et considérations sur l'ajout d'un vaccin dans un programme national de vaccination: de la décision à l'exécution et au suivi. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/111548>, consulté en novembre 2020).