

CCDR  RMTTC

1 February 2005 • Volume 31 • ACS-1

le 1<sup>er</sup> février 2005 • Volume 31 • DCC-1

ISSN 1188-4169

**An Advisory Committee Statement (ACS)\*****National Advisory Committee on Immunization (NACI)**

**INTERCHANGEABILITY OF DIPHTHERIA, TETANUS, ACCELLULAR PERTUSSIS, POLIO, HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B COMBINATION VACCINES PRESENTLY APPROVED FOR USE IN CANADA FOR CHILDREN < 7 YEARS OF AGE**

**Preamble**

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada (PHAC) with ongoing and timely medical, scientific, and public health advice related to immunization. PHAC acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best available current scientific knowledge, and is disseminating this document for information purposes. Persons administering or using the vaccines or drugs discussed in this statement should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out here may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian licensed manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its / their safety and efficacy only when used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of PHAC Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflicts of interest.

**Introduction**

In Canada, there are two manufacturers that supply three combination vaccines against diphtheria, tetanus, pertussis, polio and *Haemophilus influenzae* type b (Hib), for use in infancy through early childhood. While these products offer equivalent protection against these diseases, they differ slightly in composition. The recommendations within this statement focus on the interchange-

**\*Members:** Dr. M. Naus (Chairperson), Dr. T. Tam (Executive Secretary), Dr. I. Bowmer, Dr. S. Dobson, Dr. B. Duval, Dr. J. Embree, Ms. A. Hanrahan, Dr. J. Langley, Dr. A. McGeer, Dr. P. Orr, Dr. M.N. Primeau, Dr. B. Tan, Dr. B. Warshawsky, A. Zierler.

**Liaison Representatives:** S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. L. Chapman (CDC), Dr. A. Gruslin (SOGC), A. Honish (CNCI), Dr. B. Larke (CCMOH), Dr. B. Law (ACCA), Dr. A. McCarthy (AMMI Canada), Dr. S. Rechner (CFPC), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson (CPS), Dr. D. Scheifele (CAIRE).

**Ex-Officio Representatives:** Dr. S. Deeks (CIDPC), Dr. A. Klein and Dr. H. Rode (BREC), Dr. M. Lem (FNIHB), Dr. M. Tepper (DND).

This statement was prepared by Dr. Lindy Samson with assistance from Dr. Shelley Deeks and approved by NACI.

**Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)\*****Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)**

**INTERCHANGEABILITÉ DES VACCINS COMBINÉS CONTRE LA DIPHTHÉRIE, LE TÉTANOS, ACCELLULAIRE CONTRE LA COQUELUCHE, CONTRE LA POLIOMYÉLITE, HAEMOPHILUS INFLUENZAE DE TYPE B ACTUELLEMENT APPROUVÉ AU CANADA POUR LES ENFANTS DE < 7 ANS**

**Préambule**

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de santé publique du Canada (ASPC) des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'ASPC reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent ou utilisent les vaccins ou médicaments mentionnés dans la présente déclaration doivent également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par les fabricants autorisés du vaccin au Canada. Les fabricants ont uniquement fait approuver les vaccins et démontré leur innocuité et leur efficacité lorsqu'ils sont utilisés selon la monographie du produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

**Introduction**

Au Canada, deux fabricants produisent trois vaccins polyvalents contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) destinés aux nourrissons et aux jeunes enfants. Bien que ces produits offrent une protection équivalente contre ces maladies, leur composition diffère légèrement. Les recommandations formulées dans la présente déclaration portent sur l'interchangeabilité de produits

**\*Membres :** D<sup>re</sup> M. Naus (présidente), D<sup>re</sup> T. Tam (secrétaire administrative), D<sup>r</sup> I. Bowmer, D<sup>re</sup> S. Dobson, D<sup>r</sup> B. Duval, D<sup>re</sup> J. Embree, A. Hanrahan, D<sup>re</sup> J. Langley, D<sup>re</sup> A. McGeer, D<sup>re</sup> P. Orr, D<sup>re</sup> M.-N. Primeau, D<sup>r</sup> B. Tan, D<sup>r</sup> B. Warshawsky, A. Zierler.

**Agents de liaison :** S. Callery (CHICA), D<sup>r</sup> J. Carsley (ACSP), D<sup>r</sup> L. Chapman (CDC), D<sup>re</sup> A. Gruslin (SCOG), A. Honish (CNCI), D<sup>r</sup> B. Larke (CMHC), D<sup>re</sup> B. Law (CCEC), D<sup>re</sup> A. McCarthy (SCMI Canada), D<sup>re</sup> S. Rechner (CMFC), D<sup>r</sup> J. Salzman (CCMTMV), D<sup>re</sup> L. Samson (SCP), D<sup>r</sup> D. Scheifele (CAIRE).

**Membres d'office :** D<sup>r</sup> S. Deeks (CPCMI), D<sup>re</sup> A. Klein et D<sup>r</sup> H. Rode (CEPBR), D<sup>r</sup> M. Lem (DGSPNI), D<sup>r</sup> M. Tepper (MDN).

Cette déclaration a été rédigée par la D<sup>re</sup> Lindy Samson avec l'aide de la D<sup>re</sup> Shelley Deeks et a été approuvée par le CCNI.

ability of the presently approved products based on current scientific data, experiences of other countries and expert opinion.

Given the nature of this statement and the similarities between different vaccines, trade names of vaccines will be used to minimize product confusion.

### General Principles of Vaccine Interchangeability

As the number of combination vaccine products being developed and marketed in Canada increases, it is important to consider the issue of vaccine interchangeability. While combination products reduce the number of injections given to each child, their introduction necessitates switching from single antigen vaccinations. Where combination products are already the standard of care, several factors may necessitate giving different products to the same child over time. If the previously administered product is not known, or is not available, a switch may be required. Even when faced with vaccine product shortages, deferring vaccination is not desirable as one study demonstrated that 25% of deferred children never return for the indicated vaccination<sup>(1)</sup>.

When examining candidate vaccines for potential interchangeability, there are several factors that should be taken into account. The vaccines should be approved with the same indications and should be equally acceptable in terms of safety, reactogenicity, immunogenicity and efficacy. Even when approved for the same indications, different manufacturers use different production methods, antigen concentrations, stabilizers and preservatives. Each of these could potentially impact on the immunogenicity, safety or efficacy profile of the product. In addition, if an immunization regimen is to be changed to use different vaccine products interchangeably, the new regimen should be equally acceptable from the perspective of safety and efficacy, as well as scheduling.

Ideally, as new combination vaccines become available, there should be randomized controlled clinical trials evaluating their interchangeability with existing products. To date, this has not been routinely done. Most of our knowledge has resulted from situations of vaccine shortage, immigration to areas where different vaccine products are available, and new product purchases with the negotiation of new contracts. Given the importance of this issue and the limited data available regarding the interchangeability of early childhood vaccines, every opportunity should be taken to encourage further research in this area.

### Review of Combination Vaccine Products Approved for Use in Canada for the Prevention of Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Polio and *Haemophilus influenzae* type b (see Table 1)

The three pentavalent combination diphtheria, tetanus, acellular pertussis, polio and *Haemophilus influenzae* type b (DTaP-IPV/Hib) vaccines presently approved for use in Canada have all demonstrated less reactogenicity compared with whole-cell pertussis combination vaccines and adequate immunogenicity against component antigens in pre-licensure studies. They all contain small amounts of aluminum and are thimerosal free. Each must be stored between 2 °C and 8 °C and must not be frozen. While all

actuellement approuvés et se fondent sur les dernières données scientifiques, l'expérience d'autres pays et l'opinion d'experts.

Vu la nature de cette déclaration et les similitudes qui existent entre différents vaccins, les noms commerciaux des vaccins seront utilisés afin de réduire au minimum la confusion.

### Principes généraux de l'interchangeabilité des vaccins

À mesure qu'augmente le nombre de vaccins combinés mis au point et commercialisés au Canada, il importe d'examiner la question de leur interchangeabilité. Bien que les combinaisons vaccinales réduisent le nombre d'injections administrées à chaque enfant, leur introduction implique l'abandon de vaccins comportant un seul antigène. Lorsque l'administration de vaccins combinés fait déjà partie de la pratique courante, plusieurs facteurs peuvent motiver l'administration de différents produits au même enfant au fil des ans. Si le produit administré antérieurement n'est pas connu ou n'est pas disponible, on peut devoir passer à un autre produit. Même lorsqu'il existe une pénurie de vaccins, il n'est pas souhaitable de reporter la vaccination, une étude démontrant que 25 % des enfants dont la vaccination a été reportée ne se représentent jamais pour recevoir le vaccin indiqué<sup>(1)</sup>.

Lorsqu'on examine les vaccins candidats qui peuvent être interchangeables, plusieurs facteurs doivent être pris en considération. Ces vaccins approuvés devraient comporter les mêmes indications et devraient être tout aussi acceptables sur le plan de l'innocuité, de la réactogénicité, de l'immunogénicité et de l'efficacité. Même lorsque des vaccins sont approuvés pour les mêmes indications, différents fabricants utilisent des méthodes de production, des concentrations d'antigènes, des agents stabilisants et des agents de conservation différents. Chacun de ces éléments pourrait influencer sur le profil d'immunogénicité, d'innocuité ou d'efficacité du produit. De plus, si un schéma vaccinal doit être modifié pour qu'on puisse utiliser de façon interchangeable différents vaccins, le nouveau schéma devrait être autant acceptable du point de vue de l'innocuité, et du calendrier d'administration.

Idéalement, lorsque de nouveaux vaccins combinés sont mis sur le marché, des essais comparatifs randomisés devraient être effectués pour évaluer leur interchangeabilité avec les produits existants. Jusqu'à présent, cette pratique n'a pas été systématique. La plupart des données dont on dispose ont été recueillies à la suite de pénuries de vaccins, de l'immigration de sujets dans des régions où différents vaccins sont offerts et de l'achat de nouveaux produits après la négociation de nouveaux contrats. Vu l'importance de la question et le peu de données dont on dispose concernant l'interchangeabilité des vaccins destinés aux jeunes enfants, il faudrait par tous les moyens essayer d'encourager la réalisation de recherches plus approfondies dans le domaine.

### Examen des vaccins combinés approuvés au Canada pour la prévention de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche, de la poliomyélite et de l'infection à *Haemophilus influenzae* de type b (voir tableau 1)

Dans des études pré-homologation, les trois vaccins pentavalents contre la diphtérie, le tétanos et acellulaire contre la coqueluche, contre la poliomyélite et *Haemophilus influenzae* de type b (DCaT-VPTI/Hib) actuellement approuvés au Canada ont tous présenté une moins grande réactogénicité par rapport aux vaccins combinés à germes entiers contre la coqueluche et un pouvoir immunogène adéquat contre les antigènes vaccinaux. Ils contiennent tous de petites quantités d'aluminium et sont exempts de thimérosal. Chaque vaccin doit être entreposé à une température de 2 °C à

**Table 1. Composition: Pentacel™, Pediacel™, Infanrix™ and IPV/Hib**
**Tableau 1. Composition : Pentacel<sup>MC</sup>, Pediacel<sup>MC</sup>, Infanrix<sup>MC</sup> et VPTI/Hib**

Contents (for each 0.5 mL dose)	Pentacel™ (Aventis Pasteur Ltd.)	Pediacel™ (Aventis Pasteur Ltd.)	Infanrix™-IPV/Hib (GlaxoSmithKline Inc.)
Contenu (pour chaque dose de 0,5 mL)	Pentacel <sup>MC</sup> (Aventis Pasteur Ltée)	Pediacel <sup>MC</sup> (Aventis Pasteur Ltée)	Infanrix <sup>MC</sup> -VPTI/Hib (GlaxoSmithKline Inc.)
Diphtheria toxoid	15 Lf	15 Lf	25 Lf (30 IU)
Anatoxine diphtérique	15 Lf	15 Lf	25 Lf (30 UI)
Tetanus toxoid	5 Lf	5 Lf	10 Lf (40 IU)
Anatoxine tétanique	5 Lf	5 Lf	10 Lf (40 UI)
Pertussis:			
Pertussis toxoid (PT)	20 µg	20 µg	25 µg
Filamentous haemagglutinin (FHA)	20 µg	20 µg	25 µg
Pertactin (PRN)	3 µg	3 µg	8 µg
Fimbriae (agglutinogens 2 + 3)	5 µg	5 µg	none
Coqueluche :			
Anatoxine coquelucheuse (AC)	20 µg	20 µg	25 µg
Hémagglutinine filamenteuse (FHA)	20 µg	20 µg	25 µg
Pertactine (PRN)	3 µg	3 µg	8 µg
Fimbriae (agglutinogènes 2 + 3)	5 µg	5 µg	aucun
Pollo:			
Type 1	40 D-antigen units (DU)	40 DU	40 DU
Type 2	8 DU	8 DU	8 DU
Type 3	32 DU	32 DU	32 DU
Pollo :			
Type 1	40 unités d'antigènes D (UD)	40 UD	40 UD
Type 2	8 UD	8 UD	8 UD
Type 3	32 UD	32 UD	32 UD
Hib:			
PRP	10 µg	10 µg	10 µg
Binding protein *Format	20 µg tetanus protein *Lyophilized powder	20 µg tetanus protein Pre-mixed in ampoule with other components	30 µg tetanus toxoid *Lyophilized powder
Hib :			
PRP	10 µg	10 µg	10 µg
Protéine de liaison *Forme	20 µg protéine tétanique *Poudre lyophilisée	20 µg protéine tétanique Prémélangé dans une ampoule avec d'autres composants	30 µg protéine tétanique * Poudre lyophilisée
<b>Other contents</b>			
<b>Autres ingrédients :</b>			
Aluminium	1.5 mg (aluminium phosphate)	1.5 mg (aluminium phosphate)	0.5 mg as aluminium salts
Aluminium	1,5 mg (phosphate d'aluminium)	1,5 mg (phosphate d'aluminium)	0,5 mg sous forme de sels d'aluminium
2- phenoxyethanol	0.6% v/v	0.6% v/v	2.5 mg (as preservative)
2-phénoxyéthanol	0,6 % v/v	0,6 % v/v	2,5 mg (comme agent de conservation)
Tween 80	10 ppm (by calculation)	Less than 0.1% (by calculation)	
Tween 80	10 ppm (par calcul)	Moins de 0,1 % (par calcul)	
Other	Bovine serum: ≤ 50 ng Trace amounts of formaldehyde. Trace amounts of polymyxin B and neomycin may be present from the cell growth medium	Trace amounts of neomycin, streptomycin and polymyxin B may be present in the final product.	Lactose (as stabilizer): 12.6 mg Sodium chloride: 4.5 mg Residual formaldehyde, polysorbate 80, M199 (as stabilizer), potassium chloride, disodium phosphate, monopotassium phosphate, glycine, and trace amounts of neomycin sulfate and polymyxin sulfate.
Autre	Sérum bovin : ≤ 50 ng Quantités de formaldéhyde à l'état de traces. Des quantités infimes de polymyxine B et de néomycine peuvent avoir été transférées du milieu de croissance cellulaire.	Des quantités infimes de néomycine, de streptomycine et de polymyxine B peuvent être présentes dans le produit final.	Lactose (comme agent stabilisant) : 12,6 mg Chlorure de sodium : 4,5 mg Formaldéhyde résiduel, polysorbate 80, M199 (comme agent stabilisant), chlorure de potassium, phosphate disodique, phosphate monobasique de potassium, glycine et quantités infimes de sulfate de néomycine et de sulfate de polymyxine.

Note: The Hib component of Pentacel and Infanrix-IPV/HIB are also marketed separately as Act-HIB™ and Hiberix™, respectively. When used separately a diluent is provided. When used as part of the pentavalent product, Act-HIB™ is reconstituted with Quadracel™ to make Pentacel™, and Hiberix™ is reconstituted with Infanrix™-IPV to make Infanrix™-IPV/HIB.

Remarque : Le composant Hib de Pentacel et celui d'Infanrix-VPTI/Hib sont également commercialisés séparément sous la marque Act-HIB<sup>MC</sup> et Hiberix<sup>MC</sup>, respectivement. Lorsqu'ils sont utilisés séparément, un diluant est fourni. Lorsqu'ils font partie d'un produit pentavalent, Act-HIB<sup>MC</sup> est reconstitué avec Quadracel<sup>MC</sup> pour former Pentacel<sup>MC</sup>, Hiberix<sup>MC</sup> est reconstitué avec Infanrix<sup>MC</sup>-VPTI pour former Infanrix<sup>MC</sup>-VPTI/Hib.

target the same diseases, there are some differences with regard to component antigens, their concentrations and the vaccine formulations, as outlined below.

#### *Pentacel™ (Aventis Pasteur Limited)*

Since 1997, Pentacel™ has been used for the primary immunization and 18-month booster injection of all children living in Canada. Pentacel™ is reconstituted immediately prior to administration by combining a lyophilized powder containing *Haemophilus influenzae* type b tetanus protein-conjugate vaccine (Act-Hib™) with Quadracel™, a liquid product containing acellular pertussis vaccine, adsorbed diphtheria and tetanus toxoids and inactivated polio vaccine. The pertussis vaccine has five components: pertussis toxoid (PT), filamentous hemagglutinin (FHA), pertactin (PRN) and fimbrial proteins 2 and 3 (FIM2 and FIM3). The diphtheria and tetanus toxoids are denatured with formaldehyde. The three poliovirus types are propagated in human diploid cells and formalin inactivated.

#### *Pediacel™ (Aventis Pasteur Limited)*

Pediacel™ was approved for use in Canada in 2000 but has not been marketed. It differs from Pentacel™ in that the Hib component comes pre-mixed in a liquid formulation with the other components in an ampoule. While the concentrations and types of the three poliovirus strains in Pediacel™ are identical to those in Pentacel™, they are grown in Vero monkey kidney cell lines. The pertussis vaccine contains the five component antigens at the same concentrations as Pentacel™; the amounts of tetanus and diphtheria toxoids are also the same.

#### *Infanrix™-IPV/Hib [GlaxoSmithKline (GSK) Inc.]*

Infanrix™-IPV/Hib is a pentavalent vaccine that also requires reconstitution prior to administration. This is done by combining tetanus protein conjugate adsorbed Hib vaccine (Hiberix™) with the Infanrix™-IPV, a product composed of acellular pertussis, adsorbed diphtheria and tetanus toxoids and inactivated polio vaccines. This vaccine differs from the Pediacel™ and Pentacel™ vaccines in that the pertussis portion is derived from only three component antigens: pertussis toxoid, pertactin, and FHA. The concentrations of each of these antigens are each 5 µg greater than in the five-component pertussis vaccines. The tetanus and diphtheria concentrations are 5 µg and 10 µg greater per dose, respectively, than in Pentacel™; however, there does not appear to be greater reactogenicity with this product based on reported adverse effects. The poliovirus strains, as in Pentacel™, are propagated in human diploid cells and inactivated.

#### **Evidence Regarding Vaccine Comparability and Interchangeability**

To date, no clinical trials have been performed that directly compare the three pentavalent combination vaccine products described above when used for the primary immunization series. There are also no studies directly examining their interchangeability for the 2-, 4- and 6-month immunizations. Pentacel™ and Pediacel™ have demonstrated similar immunogenicity. The reactogenicity of all three vaccines appears comparable in pre-licensure studies. The results from a recent Canadian randomized controlled non-inferiority trial comparing Pentacel™ and Infanrix™-IPV/Hib for the 18-month booster injection after primary immunization with Pentacel™ have shown that the two

8 °C et ne doit pas être congelé. Bien que ces vaccins prennent tous les mêmes maladies pour cible, il existe certaines différences en ce qui a trait aux antigènes qui entrent dans leur composition, les concentrations de ces derniers et les formulations vaccinales, comme nous le verrons ci-dessous.

#### *Pentacel<sup>MC</sup> (Aventis Pasteur Limitée)*

Depuis 1997, Pentacel<sup>MC</sup> est utilisé pour la série primaire et la dose de rappel à 18 mois administrées à tous les enfants vivant au Canada. Ce vaccin est reconstitué immédiatement avant l'administration par mélange d'une poudre lyophilisée contenant le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (protéine tétanique – conjugué) (Act-HIB<sup>MC</sup>) de même que Quadracel<sup>MC</sup>, produit liquide renfermant le vaccin acellulaire contre la coqueluche, les anatoxines diphtérique et tétanique adsorbées et le vaccin inactivé contre la polio. Le vaccin anticoquelucheux contient cinq antigènes : anatoxine coquelucheuse (AC), hémagglutinine filamenteuse (FHA), pertactine (PRN) et fimbriae 2 et 3 (FIM2 et FIM3). Les anatoxines diphtérique et tétanique sont dénaturées avec du formaldéhyde. Les trois types de poliovirus ont été multipliés dans des cellules diploïdes humaines et inactivées dans le formaldéhyde.

#### *Pediacel<sup>MC</sup> (Aventis Pasteur Limitée)*

L'usage de Pediacel<sup>MC</sup> a été approuvé au Canada en 2000, mais le vaccin n'a pas été mis sur le marché. Il se distingue de Pentacel<sup>MC</sup> en ce que le composant Hib se présente dans une formulation liquide prémélangée avec les autres composants dans une ampoule. Bien que les concentrations et les types des trois souches de poliovirus dans Pediacel<sup>MC</sup> soient identiques à ceux de Pentacel<sup>MC</sup>, les souches sont cultivées dans des lignées de cellules de rein de singe Vero. La concentration des cinq antigènes est la même dans le vaccin anticoquelucheux que dans Pentacel<sup>MC</sup>; les quantités d'anatoxines tétaniques et diphtériques sont également similaires.

#### *Infanrix<sup>MC</sup>-VPTI/Hib [GlaxoSmithKline (GSK) Inc.]*

Infanrix<sup>MC</sup>-VPTI/Hib est un vaccin pentavalent qui doit également être reconstitué avant d'être administré. Pour ce faire, on combine le vaccin adsorbé contre Hib conjugué à la protéine tétanique (Hiberix<sup>MC</sup>) avec le vaccin Infanrix<sup>MC</sup>-VPTI, produit renfermant le vaccin acellulaire contre la coqueluche, les anatoxines diphtérique et tétanique adsorbées et le vaccin inactivé contre la polio. Ce vaccin diffère de Pediacel<sup>MC</sup> et de Pentacel<sup>MC</sup> en ce que le composant anticoquelucheux ne comprend que trois antigènes : anatoxine coquelucheuse, pertactine et FHA. Les concentrations de chacun de ces antigènes dépassent de 5 µg celles contenues dans les vaccins à cinq antigènes contre la coqueluche. Les concentrations des anatoxines tétanique et diphtérique dépassent de 5 µg et de 10 µg par dose, respectivement, celles contenues dans le vaccin Pentacel<sup>MC</sup>, mais l'examen des effets secondaires signalés ne semble pas indiquer que ce produit ait une réactogénicité plus grande. Les souches de poliovirus sont multipliées, comme dans Pentacel<sup>MC</sup>, dans des cellules diploïdes humaines et inactivées.

#### **Données concernant la comparabilité et l'interchangeabilité des vaccins**

Jusqu'à présent, aucun essai clinique n'a été effectué pour comparer directement les trois vaccins combinés pentavalents décrits ci-dessus lorsqu'ils sont utilisés pour la primovaccination. Il n'existe pas non plus d'études qui examinent directement leur interchangeabilité pour les doses administrées à l'âge de 2, 4 et 6 mois. Pentacel<sup>MC</sup> et Pediacel<sup>MC</sup> présentent une immunogénicité similaire. La réactogénicité des trois vaccins semble comparable dans des études pré-homologation. Les résultats d'un essai comparatif randomisé de non-infériorité effectué récemment au Canada pour comparer Pentacel<sup>MC</sup> et Infanrix<sup>MC</sup>-VPTI/Hib utilisé pour la dose de rappel à 18 mois après une primovaccination avec Pentacel<sup>MC</sup> ont montré que les deux produits sont équivalents pour ce qui est de l'immunogénicité

products are equivalent with regard to immunogenicity to component antigens 1 month after vaccination. They also have comparable safety profiles (data on file at GlaxoSmithKline).

### ***Haemophilus influenzae type b***

Several different protein carriers have been used in the conjugation process for Hib vaccines. In the Canadian context, all of the currently approved combination vaccines use Hib conjugated to tetanus toxoid (PRP-T). PRP-T has been shown to cause fewer local reactions than many of the other protein carriers used<sup>(2-3)</sup>.

An anti-PRP concentration of 1 µg/mL or higher is considered to be a serologic correlate of protection against disease. Several studies have demonstrated lower immunogenicity to the Hib component of combination whole-cell pertussis vaccine products that include Hib antigens when compared with individually administered Hib conjugate vaccine. Several studies evaluating acellular pertussis combination products containing Hib have demonstrated decreased titres when compared with individually administered Hib vaccine. This appears to be particularly evident with the combination vaccines containing fewer pertussis antigens, including Infanrix<sup>TM</sup> (4-7).

However, given that the anti-Hib titres of the acellular pertussis combination vaccines are in the range of what is believed to be protective, the functional activity of antibodies remains unchanged and immune memory is not decreased by the combined products, there has been an acceptance of their use as a combination vaccine. In Canada, no increase in invasive Hib disease has been observed with the use of pentavalent products<sup>(8)</sup>. In fact, by 2000 there had been a 99% reduction in Hib meningitis compared with pre-vaccine levels. In Germany, the first country to introduce combination acellular pertussis products with Hib on a national scale, there was a continued decline in invasive disease with vaccine efficacy estimated at > 98.8% following completion of the primary series<sup>(9)</sup>. These rates are similar to those reported for monovalent Hib conjugate vaccines in several other countries. The one exception is in the United Kingdom, where an increase in breakthrough Hib disease was observed between 1999 and 2002, when they introduced a three-dose primary series at 2, 3 and 4 months without a booster dose. However, the early primary series scheduling and the lack of a booster dose are likely key contributing factors to this finding<sup>(10-11)</sup>.

Multiple studies have been undertaken to assess the interchangeability of Hib conjugate combination vaccine products in Canada and elsewhere. Scheifele et al, randomly selected 319 Canadian children who had received three doses of either HbOC (HibTITER<sup>TM</sup>) or PRP-T (Act-HIB<sup>TM</sup>) at 2, 4 and 6 months to receive one of these two vaccines for the 18-month booster. No differences in reactogenicity were observed and better immunogenicity was seen in those primed with PRP-T regardless of which product they received as a booster<sup>(12)</sup>. Bewley et al.<sup>(13)</sup> also demonstrated similar reactogenicity between Hib conjugated to meningococcal protein, tetanus toxoid or diphtheria toxoid. All three vaccines demonstrated the ability to prime the immune system adequately even when given as mixed products to complete the primary series.

vis-à-vis des antigènes vaccinaux 1 mois après la vaccination et qu'ils ont des profils d'innocuité comparables (données en dossier à GlaxoSmithKline).

### ***Haemophilus influenzae de type b***

Plusieurs vecteurs protéiques différents ont été utilisés dans le processus de conjugaison pour les vaccins contre Hib. Au Canada, tous les vaccins combinés actuellement approuvés utilisent un composant Hib conjugué à l'anatoxine tétanique (PRP-T). Il a été démontré que le PRP-T cause moins de réactions locales que bien des autres vecteurs protéiques utilisés<sup>(2-3)</sup>.

Une concentration de 1 µg/mL d'anticorps anti-PRP ou plus est considérée comme un indicateur sérologique de protection contre la maladie. Plusieurs études ont montré que le composant Hib des produits combinant le vaccin à germes entiers contre la coqueluche et des antigènes de Hib avait une immunogénéicité plus faible que le vaccin conjugué contre Hib administré isolément. Plusieurs études évaluant les produits associant le vaccin acellulaire contre la coqueluche et le vaccin contre Hib produisaient des titres moins élevés que le vaccin contre Hib administré seul. Cette baisse des titres semble particulièrement évidente dans le cas des vaccins combinés qui contiennent moins d'antigènes coquelucheux, notamment Infanrix<sup>MC</sup> (4-7).

Étant donné que les titres d'anticorps anti-Hib obtenus après l'administration de produits combinés contenant le vaccin acellulaire contre la coqueluche se situent à un niveau que l'on présume avoir un effet protecteur, que l'activité fonctionnelle des anticorps demeure inchangée et que la mémoire immunologique n'est pas réduite, l'usage de ces vaccins combinés est maintenant accepté. Au Canada, aucune augmentation de l'incidence de maladies invasives à Hib n'a été observée en association avec les vaccins pentavalents<sup>(8)</sup>. En fait, en date de l'an 2000, l'incidence de la méningite causée par Hib avait diminué de 99 % comparativement aux niveaux antérieurs à la vaccination. En Allemagne, premier pays à introduire les produits combinés contenant le vaccin acellulaire contre la coqueluche et le Hib à l'échelle nationale, on a observé une diminution constante de l'incidence de la maladie invasive, l'efficacité du vaccin étant estimée à > 98,8 % à la fin de la série primaire<sup>(9)</sup>. Ces taux sont similaires à ceux signalés pour les vaccins conjugués monovalents contre Hib dans plusieurs autres pays. La seule exception est le Royaume-Uni, où l'on a enregistré une augmentation de l'incidence des infections à Hib chez les vaccinés entre 1999 et 2002, au moment où l'on y a introduit la série primaire comportant l'administration de trois doses à l'âge de 2, 3 et 4 mois sans dose de rappel. La date précoce d'administration de la série primaire et l'absence de dose de rappel sont probablement d'importants facteurs qui ont contribué à ce résultat<sup>(10-11)</sup>.

De multiples études ont été entreprises pour évaluer l'interchangeabilité des produits combinés contenant le vaccin conjugué contre Hib au Canada et ailleurs. Scheifele et coll. ont choisi au hasard 319 enfants canadiens qui avaient reçu trois doses soit de HbOC (HibTITER<sup>MC</sup>) ou de PRP-T (Act-HIB<sup>MC</sup>) à l'âge de 2, 4 et 6 mois et auxquels on a administré l'un de ces deux vaccins pour la dose de rappel à 18 mois. Aucune différence sur le plan de la réactogénéicité n'a été observée et l'immunogénéicité était même meilleure chez les sujets ayant reçu le vaccin PRP-T peu importe le produit administré en rappel<sup>(12)</sup>. Bewley et coll.<sup>(13)</sup> ont également fait état d'une réactogénéicité similaire dans le cas du vaccin contre Hib conjugué à la protéine méningococcique, à l'anatoxine tétanique ou à l'anatoxine diphtérique. Les trois vaccins étaient capables de stimuler le système immunitaire adéquatement même lorsqu'ils étaient administrés dans des produits mélangés pour compléter la série primaire.

## *Diphtheria, Tetanus and Polio*

Combination vaccines with acellular pertussis and Hib do not result in diminished immune responses to either the diphtheria, tetanus or polio components. While the higher antigen concentrations of diphtheria and tetanus in some products such as *Infanrix™* could theoretically result in increased reactogenicity and adverse events, this has not been demonstrated in the clinical trial setting to date. A Canadian study comparing polio vaccines made in Vero monkey kidney cell lines with those in human diploid cell lines when given in combination with DTaP demonstrated no differences in adverse reactions or immunogenicity between the two<sup>(14)</sup>.

## *Pertussis*

Immunologic correlates of protection against pertussis are still not well defined, making it difficult to compare immune responses to different combination acellular pertussis vaccines. The pertussis antigens that have been used in acellular vaccines developed to date include PT, FHA, PRN, FIM2 and FIM3. Debate persists as to which antigens are needed to confer both adequate and optimal immunity against the disease.

In a study comparing pertussis incidence among persons having household exposures using antibody titres to the different antigens, antibodies to PRN were found to be most correlated with protection<sup>(15)</sup>. Some protection was also conferred with antibodies to PT and FIM 2. Anti-FHA did not seem to have added protection. In a nested household study in Sweden comparing infants who had received two or five component DTaP vaccines, Storesaeter et al.<sup>(16)</sup> also found that antibodies to PRN and FIM2/3 conferred protection, as did PT to a lesser degree. In yet another study, Taranger et al.<sup>(17)</sup> administered a single component DTaP vaccine with PT and found that the number of pertussis cases decreased dramatically in the population, indicating that the PT antibody alone conferred significant protection.

In general, all of the currently approved acellular pertussis combination vaccines have demonstrated good immunogenicity to their component antigens and decreased reactogenicity when compared with the previously used, whole-cell products. Studies have evaluated whether single versus multiple antigen products have equal efficacy against disease. When examining cases of laboratory-confirmed pertussis with cough (7 days), single component PT vaccines have been shown to be less effective than two component PT/FHA vaccines. Three or four component vaccines containing PRN in addition to PT and FHA are more effective than either single- or two-component vaccines<sup>(18)</sup>. In a double-blind, cohort study comparing five-component, two-component and whole-cell pertussis vaccines, there were significant differences in efficacy, with the five-component product demonstrating an 85% efficacy, the two-component a 59% efficacy, and the whole-cell, a 48% efficacy<sup>(19)</sup>. It is likely, therefore, that antibodies to the different component antigens all play a role in protection against clinical disease, with PT being a major contributor. Immunogenicity

## *Diphthérie, tétanos et polio*

Des produits combinés contenant le vaccin acellulaire contre la coqueluche et le vaccin contre Hib n'affaiblissent pas la réponse immunitaire aux composants diphtérique, tétanique ou poliomyélitique. Bien que les concentrations plus fortes d'anatoxines diphtérique et tétanique dans certains produits comme *Infanrix<sup>MC</sup>* puissent théoriquement faire diminuer la réactogénicité et entraîner des effets indésirables, un tel phénomène n'a pas été observé dans les essais cliniques jusqu'à présent. Une étude canadienne comparant les vaccins antipoliomyélitiques fabriqués dans des lignées cellulaires de rein de singe Vero avec ceux préparés à partir de lignées de cellules diploïdes humaines qui avaient été administrés en association avec le vaccin DCaT a montré qu'il n'existait aucune différence dans les réactions indésirables ni dans l'immunogénicité entre les deux vaccins<sup>(14)</sup>.

## *Coqueluche*

Les indicateurs immunologiques de la protection contre la coqueluche ne sont pas encore bien définis, ce qui complique la comparaison des réponses immunitaires à différents produits combinés contenant le vaccin acellulaire contre la coqueluche. Les antigènes coquelucheux qui ont été utilisés dans les vaccins acellulaires mis au point jusqu'à présent comprennent l'AC, la FHA, la PRN, la FIM2 et la FIM3. Le débat persiste en ce qui a trait aux antigènes qui sont nécessaires pour conférer une immunité adéquate et optimale contre la maladie.

Dans une étude comparative de l'incidence de la coqueluche chez les personnes exposées à la maison à la maladie où l'on a mesuré les titres d'anticorps dirigés contre les différents antigènes, on a constaté que les anticorps anti-PRN étaient ceux qui étaient le plus étroitement associés à une protection contre la coqueluche<sup>(15)</sup>. Une certaine protection était également assurée par les anticorps anti-AC et anti-FIM2. Les anticorps anti-FHA ne semblent pas avoir ajouté un effet protecteur. En Suède, dans une étude de ménages nichée dans une cohorte qui comparait des nourrissons ayant reçu deux ou cinq composants des vaccins DCaT, Storesaeter et coll.<sup>(16)</sup> ont également découvert que les anticorps anti-PRN et anti-FIM2/3 conféraient une protection de même que les anticorps anti-AC, mais dans une moindre mesure. Dans une autre étude, Taranger et coll.<sup>(17)</sup> ont administré un vaccin DCaT à un seul composant avec l'anatoxine coquelucheuse et constaté que le nombre de cas de coqueluche diminuait de façon radicale dans la population, ce qui indique que les anticorps anti-AC ont assuré à eux seuls une protection importante.

En général, tous les produits combinés contenant le vaccin acellulaire contre la coqueluche qui sont actuellement approuvés ont une bonne immunogénicité vis-à-vis des antigènes qu'ils contiennent et une réactogénicité plus faible que celle des produits à germes entiers utilisés auparavant. Des études ont été entreprises pour évaluer si des produits à un seul antigène plutôt qu'à plusieurs antigènes ont une efficacité égale contre la maladie. Lorsqu'on examine les cas de coqueluche confirmée en laboratoire s'accompagnant de toux (7 jours), les vaccins comprenant le seul composant AC étaient moins efficaces que les vaccins à deux composants (AC/FHA). Les vaccins à trois ou quatre composants contenant de la PRN en plus de l'AC et de la FHA sont plus efficaces que les vaccins à un ou à deux composants<sup>(18)</sup>. Dans une étude de cohorte à double insu comparant les vaccins à cinq composants, à deux composants et à germes entiers contre la coqueluche, on a observé des différences significatives sur le plan de l'efficacité, le produit à cinq composants présentant un degré d'efficacité de 85 %, le produit à deux composants, une efficacité de 59 % et le produit à germes entiers, une efficacité de 48 %<sup>(19)</sup>. Il est donc probable que les anticorps dirigés contre les différents antigènes vaccinaux jouent

to PT appears to depend not only on antigen concentration but also possibly on antigen derivation and formulation<sup>(20)</sup>.

Several studies have demonstrated adequate immunologic responses to pertussis antibodies and comparable reactogenicity when different vaccine products have been used interchangeably for both the primary series and booster doses<sup>(21-23)</sup>. Unfortunately, none has involved all of the three products presently approved in Canada. Tripedia™ is a trivalent acellular pertussis, diphtheria and tetanus toxoids vaccine product manufactured by Aventis Pasteur Limited that has similar tetanus toxoid and slightly decreased diphtheria toxoid concentrations compared to Pentacel™. There are only two component pertussis antigens in Tripedia™. In a study evaluating the interchangeability of Tripedia™ and Infanrix™ at 2, 4 and 6 months of age, non-inferiority was demonstrated with regard to reactogenicity and immunogenicity<sup>(22)</sup>. Pichichero et al.<sup>(23)</sup> demonstrated that, in infants who had received mixed acellular pertussis vaccine products for the primary series and/or 18-month booster injection, antibody titres to component antigens were not significantly different than those in children who received the same acellular product at each immunization when evaluated just prior to the 4- to 6-year booster dose. In this same cohort of children, no differences were found in antibody responses or reactogenicity following the fifth booster dose. This finding demonstrated that completing a DTaP vaccine regimen with an alternative product did not compromise the immune response to the vaccine antigens contained within the original vaccine<sup>(24)</sup>.

### Recommendations in Other Countries

Canada is not the first country to examine the issue of vaccine interchangeability. While it is clear that evidence from published literature is still lacking, other countries have adopted permissive approaches. In the United States, all types of Hib conjugate vaccines are deemed interchangeable once the primary series has been completed<sup>(25)</sup>. The Advisory Committee on Immunization Practices recommends that, wherever possible, the same DTaP vaccine should be used for the primary series given the lack of good immunologic correlates of pertussis protection. If the initial product is either not known or not available, the American Academy of Pediatrics' 2003 recommendations state that an alternative product may be used to complete the primary DTaP series. Feldman et al.<sup>(26)</sup> in a review on vaccine interchangeability, reiterates the general principle that providers not miss immunization opportunities.

Australia's latest recommendations state that with the exception of acellular pertussis vaccines, products from different manufacturers that protect against the same disease may be used interchangeably. However, with regard to acellular pertussis products, they state that until more data become available, vaccines from the same manufacturers should be used for the primary series. If the previous acellular pertussis vaccine type is unknown or not available, it is advised that vaccination should proceed with any registered product<sup>(27)</sup>.

tous un rôle dans la protection contre la maladie clinique, l'apport de l'anatoxine coquelucheuse étant particulièrement important. L'immunogénicité vis-à-vis de l'AC semble dépendre non seulement de la concentration de l'antigène mais peut-être également de la dérivation et de la formulation de l'antigène<sup>(20)</sup>.

Plusieurs études ont montré des réponses immunologiques adéquates aux anticorps anticoquelucheux et une réactogénicité comparable lorsque différents produits du vaccin ont été utilisés interchangeablement pour les séries primaires comme pour les doses de rappel<sup>(21-23)</sup>. Malheureusement, aucune étude n'a porté sur les trois produits actuellement homologués au Canada. Tripedia<sup>MC</sup> est un vaccin acellulaire trivalent contenant des anatoxines diphtérique et tétanique qui est fabriqué par Aventis Pasteur Limitée et renferme des concentrations similaires d'anatoxine tétanique mais légèrement plus faibles d'anatoxine diphtérique que Pentacel<sup>MC</sup>. Tripedia<sup>MC</sup> ne compte que deux antigènes coquelucheux. Dans une étude évaluant l'interchangeabilité de Tripedia<sup>MC</sup> et d'Infanrix<sup>MC</sup> administrés à l'âge de 2, 4 et 6 mois, une non-infériorité a été démontrée en ce qui concerne la réactogénicité et l'immunogénicité<sup>(22)</sup>. Pichichero et coll.<sup>(23)</sup> ont montré que chez les nourrissons qui avaient reçu des produits mélangés contenant le vaccin acellulaire contre la coqueluche pour la série primaire et/ou la dose de rappel à 18 mois, les titres d'anticorps dirigés contre les antigènes vaccinaux ne différaient pas significativement de ceux mesurés chez les enfants ayant reçu le même vaccin acellulaire à chaque immunisation lorsque ceux-ci ont été évalués juste avant la dose de rappel à l'âge de 4 à 6 ans. Dans cette même cohorte d'enfants, aucune différence n'a été observée dans la réponse immunologique ou la réactogénicité après la cinquième dose de rappel. Cela montre que l'ajout d'un autre produit à la série de DCaT ne compromet pas la réponse immunitaire aux antigènes contenus dans le vaccin original<sup>(24)</sup>.

### Recommandations dans d'autres pays

Le Canada n'est pas le premier pays à examiner la question de l'interchangeabilité des vaccins. Bien que de toute évidence, on ne dispose pas de suffisamment de données d'études publiées sur le sujet, d'autres pays ont adopté des approches permissives. Aux États-Unis, tous les types de vaccins conjugués contre Hib sont jugés interchangeables une fois que la série primaire est terminée<sup>(25)</sup>. L'Advisory Committee on Immunization Practices recommande que dans la mesure du possible, le même vaccin DCaT soit utilisé pour la série primaire, vu l'absence de bons indicateurs immunologiques de la protection contre la coqueluche. Si le produit initial n'est pas connu ou n'est pas disponible, l'American Academy of Pediatrics, dans ses recommandations de 2003, indique qu'un autre produit peut être utilisé pour terminer la série primaire de DCaT. Feldman et coll.<sup>(26)</sup> qui ont examiné l'interchangeabilité des vaccins, réitèrent le principe général suivant lequel les vaccinateurs ne devraient pas manquer une occasion de vacciner.

Suivant les dernières recommandations de l'Australie, les produits de différents fabricants qui protègent contre la maladie peuvent être utilisés de façon interchangeable, à l'exception des vaccins acellulaires contre la coqueluche. Dans le cas de ces derniers, il est toutefois recommandé d'utiliser les vaccins du même fabricant pour la série primaire jusqu'à ce qu'on dispose de plus de données. Si le type de vaccin acellulaire contre la coqueluche qui a été administré auparavant n'est pas connu ou n'est pas disponible, la vaccination devrait se faire avec n'importe quel produit homologué<sup>(27)</sup>.

New Zealand plans to change from Infanrix™-IPV to Quadracel™. Citing an absence of clinical data to support interchangeability, they have recommended that infants who have already initiated the primary series complete it with Infanrix™-IPV. If this is not possible, then Quadracel™ should be used to complete the series (Dr. A. Roberts, Public Health Directorate, Ministry of Health, Australia: personal communication, 2004).

### NACI Recommendations

1. A regularly scheduled primary or booster vaccination should not be deferred due to the lack of availability of a particular product.
2. The primary immunization series should, wherever possible, be completed with the same combination product. However, based on expert opinion, if the original vaccine is not known or not available, it is recommended that an alternative combination DTaP-IPV/Hib product be used to complete the primary immunization series.
3. Based on expert opinion and using the limited data available to date, NACI recommends that the DTaP-IPV/Hib and DTaP-IPV combination vaccine products currently approved for sale in Canada may be used interchangeably for the 18-month and 4- to 6-year booster, respectively.
  - There is good evidence that using the currently available combination vaccine products interchangeably for the 18-month and 4- to 6-year booster, does not adversely affect the immunogenicity and effectiveness of the diphtheria, tetanus and polio components.
  - There is good evidence that Hib combination vaccine products can be used interchangeably for the 12- to 18-month booster, as long as a single combination vaccine product was used for the primary series. Based on expert opinion and in the absence of conclusive scientific data, if the primary series has been completed using more than one combination vaccine, any combination DTaP-IPV/Hib product can be used for the 12- to 18-month booster.
  - Based on expert opinion, and in the absence of conclusive scientific data, alternate combination acellular pertussis vaccine products can be used for the 18-month and/or 4- to 6-year booster immunizations for the prevention of pertussis.

### Research Needs

Every opportunity should be taken to evaluate the safety and effectiveness of the interchangeability of combination vaccine products in the context of the Canadian childhood immunization program.

La Nouvelle-Zélande prévoit de passer d'Infanrix<sup>MC</sup>-VPTI à Quadracel<sup>MC</sup>. Citant l'absence de données cliniques à l'appui de l'interchangeabilité, elle recommande que les nourrissons qui ont déjà commencé la série primaire la terminent par Infanrix<sup>MC</sup>-VPTI. Si ce n'est pas possible, on devrait alors avoir recours à Quadracel<sup>MC</sup> pour compléter la série (Dr. A. Roberts, Public Health Directorate, Ministry of Health, Australie : communication personnelle, 2004).

### Recommandations du CCNI

1. Une primovaccination ou une dose de rappel prévues au calendrier normal ne devraient pas être reportées parce qu'un produit donné n'est pas disponible.
2. La série vaccinale primaire devrait, dans la mesure du possible, être menée à bien avec le même vaccin combiné. Toutefois, les experts sont d'avis que si l'on ne sait pas quel vaccin original a été administré ou si celui-ci n'est pas disponible, un autre produit associant le vaccin DCaT, le VPTI et le vaccin contre Hib devrait être utilisé pour terminer la série vaccinale primaire.
3. Se basant sur l'opinion d'experts et sur les données limitées disponibles jusqu'à présent, le CCNI recommande que les produits combinant le DCaT, le VPTI et le vaccin contre Hib et ceux associant le DCaT-VPTI qui sont actuellement homologués au Canada puissent être utilisés de façon interchangeable pour la dose de rappel à 18 mois et à 4 à 6 ans, respectivement.
  - On dispose de données satisfaisantes indiquant que l'utilisation interchangeable des vaccins combinés actuellement offerts sur le marché pour la dose de rappel à 18 mois et à 4 à 6 ans ne compromet pas l'immunogénicité ni l'efficacité des composants contre la diphtérie, le tétanos et la polio.
  - On dispose de données satisfaisantes indiquant que les vaccins combinés contre Hib peuvent être utilisés de façon interchangeable pour la dose de rappel entre 12 et 18 mois, tant et aussi longtemps qu'un seul vaccin combiné a été utilisé pour la série primaire. Suivant l'opinion d'experts et faute de données scientifiques concluantes, si la série primaire a été menée à bien avec plus d'un vaccin combiné, tout produit associant le DCaT, le VPTI et le vaccin contre Hib peut être utilisé pour la dose de rappel entre 12 et 18 mois.
  - D'après l'opinion d'experts et faute de données scientifiques concluantes, d'autres vaccins combinés renfermant le vaccin acellulaire contre la coqueluche peuvent être utilisés pour la dose de rappel à 18 mois et à 4 à 6 ans pour la prévention de la coqueluche.

### Besoins en matière de recherche

On devrait profiter de toutes les occasions qui se présentent d'évaluer si l'utilisation interchangeable de vaccins combinés est sûre et efficace dans le cadre du programme canadien de vaccination des enfants.



## References

1. Ball TM, Serwint JR. *Missed opportunities for vaccination and the delivery of preventive care.* Arch Pediatr Adolesc Med 1996;150:858-61.
2. Zepp F, Schuind A, Meyer C et al. *Safety and reactogenicity of a novel DTPa-HBV-IPV combined vaccine given along with commercial Hib vaccines in comparison with separate concomitant administration of DTPa, Hib, and OPV vaccines in infants.* Pediatrics 2002;109(4):e58.
3. Usonis B. *Does concomitant injection of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus vaccine influence the reactogenicity and immunogenicity of commercial **Haemophilus influenzae** type b conjugate vaccines?* Eur J Pediatr 1999; 158:398-402.
4. Halperin S, King J, Law B. *Safety and immunogenicity of **Haemophilus influenzae**-tetanus toxoid conjugate vaccine given separately or in combination with a three component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine for the first four doses.* Clin Infect Dis 1998;28:995-1001.
5. Eskola J, Olander RM, Hovi T et al. *Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of **Haemophilus influenzae** type b conjugate vaccine.* Lancet 1996;348(9043):1688-93.
6. Greenberg DP, Wong VK, Partridge S et al. *Immunogenicity of a **Haemophilus influenzae** type b-tetanus toxoid conjugate vaccine when mixed with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B combination vaccine.* Pediatr Infect Dis J 2000;19(12):1135-40.
7. Pichichero ME, Latiolais T, Bernstein DI et al. *Vaccine antigen interactions after a combination diphtheria-tetanus toxoid-acellular pertussis/purified capsular polysaccharide of **Haemophilus influenzae** type b-tetanus toxoid vaccine in two-, four- and six-month-old infants.* Pediatr Infect Dis J 1997;16(9):863-70.
8. Scheifele D, Halperin S, Vaudry W et al. *Historic low **Haemophilus influenzae** type b case tally - Canada 2000.* CDR 2001; 27(18):149-50.
9. Schmitt HJ, Von Kries R, Hassenpflug B et al. ***Haemophilus influenzae** type b diseases: impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (-inactivated poliovirus)/**H. influenzae** type b combination vaccines.* Pediatr Infect Dis J 2001; 20(8):767-74.
10. Aristegui J, Dal-Re R, Diez-Delgado J et al. *Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the **Haemophilus influenzae** type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age.* Vaccine 2003; 21(25-26):3593-600.
11. McVernon J, Andrews N, Slack MPE et al. *Risk of vaccine failure after **Haemophilus influenzae** type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis.* Lancet 2003; 361 (9368):1521-23.
12. Scheifele D, Law B, Mitchell L et al. *Study of booster doses of two **Haemophilus influenzae** type b conjugate vaccines including their interchangeability.* Vaccine 1996;14(15):1399-1405.
13. Bewley KM, Schwab JG, Ballanco GA et al. *Interchangeability of **Haemophilus influenzae** type b vaccines in the primary series: Evaluation of a two-dose mixed regimen.* Pediatrics 1996; 98(5):898-904.

## Références

1. Ball TM, Serwint JR. *Missed opportunities for vaccination and the delivery of preventive care.* Arch Pediatr Adolesc Med 1996;150:858-61.
2. Zepp F, Schuind A, Meyer C et coll. *Safety and reactogenicity of a novel DTPa-HBV-IPV combined vaccine given along with commercial Hib vaccines in comparison with separate concomitant administration of DTPa, Hib, and OPV vaccines in infants.* Pediatrics 2002;109(4):e58.
3. Usonis B. *Does concomitant injection of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus vaccine influence the reactogenicity and immunogenicity of commercial **Haemophilus influenzae** type b conjugate vaccines?* Eur J Pediatr 1999; 158:398-402.
4. Halperin S, King J, Law B. *Safety and immunogenicity of **Haemophilus influenzae**-tetanus toxoid conjugate vaccine given separately or in combination with a three component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine for the first four doses.* Clin Infect Dis 1998;28:995-1001.
5. Eskola J, Olander RM, Hovi T et coll. *Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of **Haemophilus influenzae** type b conjugate vaccine.* Lancet 1996; 348(9043):1688-93.
6. Greenberg DP, Wong VK, Partridge S et coll. *Immunogenicity of a **Haemophilus influenzae** type b-tetanus toxoid conjugate vaccine when mixed with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B combination vaccine.* Pediatr Infect Dis J 2000;19(12):1135-40.
7. Pichichero ME, Latiolais T, Bernstein DI et coll. *Vaccine antigen interactions after a combination diphtheria-tetanus toxoid-acellular pertussis/purified capsular polysaccharide of **Haemophilus influenzae** type b-tetanus toxoid vaccine in two-, four- and six-month-old infants.* Pediatr Infect Dis J 1997;16(9):863-70.
8. Scheifele D, Halperin S, Vaudry W et coll. *Historic low **Haemophilus influenzae** type b case tally - Canada 2000.* CDR 2001; 27(18):149-50.
9. Schmitt HJ, Von Kries R, Hassenpflug B et coll. ***Haemophilus influenzae** type b diseases: impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (-inactivated poliovirus)/**H. influenzae** type b combination vaccines.* Pediatr Infect Dis J 2001;20(8):767-74.
10. Aristegui J, Dal-Re R, Diez-Delgado J et coll. *Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the **Haemophilus influenzae** type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age.* Vaccine 2003; 21(25-26):3593-600.
11. McVernon J, Andrews N, Slack MPE et coll. *Risk of vaccine failure after **Haemophilus influenzae** type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis.* Lancet 2003;361(9368):1521-23.
12. Scheifele D, Law B, Mitchell L et coll. *Study of booster doses of two **Haemophilus influenzae** type b conjugate vaccines including their interchangeability.* Vaccine 1996;14(15):1399-1405.
13. Bewley KM, Schwab JG, Ballanco GA et coll. *Interchangeability of **Haemophilus influenzae** type b vaccines in the primary series: Evaluation of a two-dose mixed regimen.* Pediatrics 1996; 98(5):898-904.

14. Halperin SA, Davies HD, Barreto L et al. *Safety and immunogenicity of two inactivated poliovirus vaccines in combination with an acellular pertussis vaccine and diphtheria and tetanus toxoids in seventeen- to nineteen- month-old infants.* J Pediatr 1997;130(4):525-31.
  15. Cherry JD, Gornbein J, Heininger U et al. *A search for serologic correlates of immunity to **Bordetella pertussis** cough illness.* Vaccine 1998;16:1901-06.
  16. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafson L et al. *Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to **Bordetella pertussis**.* Vaccine 1998;16:1907-16.
  17. Taranger J, Trollfors B, Bergfors E et al. *Mass vaccination of children with pertussis toxoid: Decreased incidence in both vaccinated and nonvaccinated persons.* Clin Infect Dis. 2001;33:1004-09.
  18. Cherry J. *Comparative analysis of acellular pertussis vaccines: analysis of recent trials.* Pediatr Infect Dis J 1997;16(4):S90-6.
  19. *Ad hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. Placebo controlled trial of two acellular pertussis vaccines in Sweden: protective efficacy and adverse events.* Lancet 1988;1:955-60.
  20. Edwards KM, Meade BD, Decker MD et al. *Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response.* Pediatrics 1995;96(Suppl):548-57.
  21. Wirsing von Konig CA, Herden P, Palitzsch D et al. *Immunogenicity of Acellular pertussis vaccines using two vaccines for primary immunization.* Pediatr Infect Dis J 2000;19(8):757-59.
  22. Greenberg DP, Pickering LK, Senders SD et al. *Interchangeability of 2 diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines in infancy.* Pediatrics 2002;109:666-72.
  23. Pichichero ME et al. *Fifth vaccination with diphtheria, tetanus and acellular pertussis is beneficial in four-to-six year olds.* Pediatr Infect Dis J 2001;20:427-33.
  24. Pichichero ME et al. *Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four-to-six year old children.* Pediatrics 2000;105(1):109-10.
  25. Advisory Committee on Immunisation Practices and the American Academy of Family Physicians. *General recommendations on immunization.* MMWR 2002;5(RR-2):1-34.
  26. Feldman S. *Interchangeability of vaccines.* Pediatr Infect Dis J 2001;20 (Suppl 1):S23-29.
  27. National Health and Medical Research Council. *The Australian immunisation handbook*, 8th Edition, Canberra, 2003:42.
14. Halperin SA, Davies HD, Barreto L et coll. *Safety and immunogenicity of two inactivated poliovirus vaccines in combination with an acellular pertussis vaccine and diphtheria and tetanus toxoids in seventeen- to nineteen- month-old infants.* J Pediatr 1997;130(4):525-31.
  15. Cherry JD, Gornbein J, Heininger U et coll. *A search for serologic correlates of immunity to **Bordetella pertussis** cough illness.* Vaccine 1998;16:1901-06.
  16. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafson L et coll. *Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to **Bordetella pertussis**.* Vaccine 1998;16:1907-16.
  17. Taranger J, Trollfors B, Bergfors E et coll. *Mass vaccination of children with pertussis toxoid: Decreased incidence in both vaccinated and nonvaccinated persons.* Clin Infect Dis. 2001;33:1004-09.
  18. Cherry J. *Comparative analysis of acellular pertussis vaccines: analysis of recent trials.* Pediatr Infect Dis J 1997;16(4):S90-6.
  19. *Ad hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. Placebo controlled trial of two acellular pertussis vaccines in Sweden: protective efficacy and adverse events.* Lancet 1988;1:955-60.
  20. Edwards KM, Meade BD, Decker MD et coll. *Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response.* Pediatrics 1995;96(Suppl):548-57.
  21. Wirsing von Konig CA, Herden P, Palitzsch D et coll. *Immunogenicity of Acellular pertussis vaccines using two vaccines for primary immunization.* Pediatr Infect Dis J 2000;19(8):757-59.
  22. Greenberg DP, Pickering LK, Senders SD et coll. *Interchangeability of 2 diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines in infancy.* Pediatrics 2002;109:666-72.
  23. Pichichero ME et coll. *Fifth vaccination with diphtheria, tetanus and acellular pertussis is beneficial in four-to-six year olds.* Pediatr Infect Dis J 2001;20:427-33.
  24. Pichichero ME et coll. *Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four-to-six year old children.* Pediatrics 2000;105(1):109-10.
  25. Advisory Committee on Immunisation Practices and the American Academy of Family Physicians. *General recommendations on immunization.* MMWR 2002; 5(RR-2):1-34.
  26. Feldman S. *Interchangeability of vaccines.* Pediatr Infect Dis J 2001;20 (Suppl 1):S23-29.
  27. National Health and Medical Research Council. *The Australian immunisation handbook*, 8<sup>th</sup> édition, Canberra, 2003:42.

--	--

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Debbie Baker  
Editor-in-Chief  
(613) 957-1767

Nicole Beaudoin  
Editorial Coordinator/Publisher  
(613) 957-0841

Kim Hopkinson  
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the Editor-in-Chief  
Public Health Agency of Canada  
Scientific Publication and Multimedia Services  
130 Colonnade Rd, A.L. 6501G  
Ottawa, Ontario K1A 0K9

To subscribe to this publication, please contact:  
Canadian Medical Association  
Member Service Centre  
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6  
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 or (888) 855-2555  
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: \$110 (plus applicable taxes) in Canada; \$147 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at  
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 40064383

© Minister of Health 2005

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de santé publique du Canada ne peut être tenue responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Debbie Baker  
Rédactrice en chef  
(613) 957-1767

Nicole Beaudoin  
Coordnatrice du contenu rédactionnel et de l'édition  
(613) 957-0841

Kim Hopkinson  
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à  
Rédactrice en chef  
Agence de santé publique du Canada  
Section des publications scientifiques et services  
multimédias, 130, chemin Colonnade, I.A. 6501G  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :  
Association médicale canadienne  
Centre des services aux membres  
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6  
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou (888) 855-2555  
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 110 \$ (et frais connexes) au Canada; 147 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à  
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 40064383

© Ministre de la Santé 2005