

RESPUESTA DEL CAVEI A LA SOLICITUD DE PRONUNCIAMIENTO DEL DEPARTAMENTO DE INMUNIZACIONES SOBRE EL USO INTERCAMBIABLE DE VACUNAS COMBINADAS HEXAVALENTES

El CAVEI responde a la solicitud de pronunciamiento por parte del Departamento de Inmunizaciones sobre el uso intercambiable de vacunas combinadas hexavalentes emitida el día 5 de marzo 2019.

Las vacunas combinadas, cuyo uso comenzó con Difteria–Tétanos–Pertussis en 1948, son aquellas que contienen dos o más antígenos combinados por el fabricante o cuyos componentes se combinan durante la preparación de la vacuna antes de su administración. Estas tienen por propósito proteger contra más de una enfermedad infecciosa o contra una enfermedad causada por diferentes serotipos de un mismo microorganismo (1,2), lo que en lo práctico se traduce en un menor número de punciones por cita vacunal del niño. La atención se ha concentrado en las vacunas combinadas con base DTP por su trayectoria en la incorporación de más vacunas a la combinación (Hepatitis B, poliovirus inactivado, *Haemophilus influenzae* tipo b), a diferencia de la vacuna combinada contra Sarampión, Rubéola y Parotiditis que se ha mantenido como vacuna trivalente por más de 40 años (1).

La disponibilidad de vacunas combinadas en base a DTP es amplia. La cantidad de cada antígeno y el rango de antígenos por producto combinado varía según la edad de uso. Las vacunas combinadas de mayor sofisticación que cuentan con aprobación o licencia de uso incluyen Difteria (D), Tétanos (T), Pertussis acelular (Pa), Hepatitis B (VHB), Poliovirus inactivado (IPV) y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) (2), denominadas vacunas hexavalentes por el número de enfermedades infecciosas que previenen y DTPa–VHB–IPV–Hib según las abreviaturas de sus componentes.

La aprobación de uso y registro sanitario de vacunas combinadas se basa en evidencia que demuestre que la inmunogenicidad y seguridad del producto combinado es equivalente a productos monovalentes o combinados aprobados con anterioridad. Usualmente, el uso intercambiable de vacunas combinadas con formulaciones monovalentes u otras vacunas combinadas con similares componentes antígenos del mismo fabricante es aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) como parte de la licencia de uso del producto (3).

En Chile, la vacunación programática del país contempla vacuna hexavalente a los 2, 4, 6 y 18 meses (4). Actualmente, las vacunas hexavalentes registradas en Chile son Hexaxim (Sanofi Pasteur) e Infanrix Hexa (Glaxo Smith Kline). Una vez disponible Sabin IPV, es posible que otras vacunas hexavalentes alternativas lleguen al sector público. Sin embargo, esto no se prevé antes del año 2025 (5) Mientras, cabe revisar el uso intercambiable de las vacunas hexavalentes disponibles en Chile por cuanto la disponibilidad del producto en el país, como es el caso de cualquier otro producto vacunal, depende tanto de disponibilidad de stock internacional como de procesos administrativos y financieros que obedecen al presupuesto sanitario nacional.

1. Intercambiabilidad de vacunas combinadas

La amplia disponibilidad de vacunas combinadas producidas por distintos fabricantes conduce a la pregunta sobre su uso intercambiable. La pregunta en sí misma es de difícil solución. Si, por ejemplo, se estudiara la intercambiabilidad de tres vacunas conjugadas Hib para serie primaria, habría 27 permutaciones posibles para una serie de tres dosis. Así, en un contexto en que distintas vacunas combinadas están disponibles, la probabilidad de que una sustitución en particular sea estudiada es baja (6).

Para llegar a una respuesta, la Guía de Inmunización de Canadá (7) establece los principios generales para el uso intercambiable de vacunas, a saber:

- En general, un producto de un mismo fabricante debiera ser utilizado en todas las dosis de una serie de vacunación. Sin embargo, la vacunación programática no debiera aplazarse por falta de disponibilidad de un producto.
- Para el uso intercambiable de vacunas, estas deben:
 - Ser autorizadas para las mismas indicaciones, mismo esquema de dosis, misma población.
 - Contener tipo y cantidad de antígenos comparables.
 - Ser similares en términos de seguridad, reactogenicidad, inmunogenicidad y eficacia.
- Incluso cuando vacunas de distintos fabricantes tienen autorización de uso para las mismas indicaciones, los fabricantes pueden utilizar diferentes métodos de fabricación, antígenos o concentraciones de antígenos, adyuvantes, proteínas conjugadas, estabilizadores y preservantes. Estos pueden afectar el potencial de la vacuna para uso intercambiable.
- En general, los diluyentes de vacuna no son intercambiables. Vacunas liofilizadas debieran ser reconstituidas con el diluyente indicado por el fabricante, a no ser que este permita el uso de otro diluyente.

En consideración de estos principios, la Guía de Inmunización de Canadá recomienda el uso intercambiable de vacunas con autorización para las mismas indicaciones en la misma población. De esta manera, define que para vacunas que contengan difteria, tétanos, pertussis, polio, *Haemophilus influenzae* tipo b, la serie primaria de vacunación programática debiera ser completada con el mismo producto combinado en la medida que sea posible. Sin embargo, si se desconoce la vacuna original o si no estuviera disponible al momento de vacunar, una vacuna combinada alternativa de diferente fabricante puede ser utilizada para completar la serie primaria. La misma recomendación sostiene para Estados Unidos el Grupo Asesor en Vacunas e Inmunizaciones de ese país, ACIP (3), la que se replica en publicaciones como el Red Book 2018-2021 de la Academia Americana de Pediatría 31st Ed.(8) y en Plotkin's Vaccine 7th Ed (6). La Guía de Inmunización de Canadá señala, además, que el producto de cualquier fabricante puede ser utilizado en la dosis de refuerzo (7).

Directa o indirectamente, los fabricantes postulan que un esquema primario deber ser completado por la misma vacuna hexavalente a raíz de que no existiría suficiente evidencia sobre seguridad y efectividad del uso intercambiable de vacunas hexavalentes de distinto fabricante (9,10). Completar la serie primaria con el mismo producto es también la postura del Ministerio de Salud de Francia (11). Sin embargo, en un contexto de venta de vacunas a gran escala por medio de licitaciones competitivas, asumir que la misma vacuna siempre estará disponible sería poco realista. Se ha señalado que el intercambio de una marca de vacuna por otra no ha mostrado resultados de desempeño fuera de lo esperado (6).

En cuanto a vacunas pentavalentes de diferente fabricante, su uso intercambiado ha demostrado buena respuesta inmunológica (12–14). Por otro lado, series mezcladas de vacunas pentavalente y hexavalente son recomendadas en caso de falta de stock (11,15).

2. Composición vacunas hexavalentes disponibles en Chile

Tabla 1. Vacunas hexavalentes registradas en Chile

Vacuna	Hexaxim * suspensión inyectable (vacuna diftérica, tetánica, pertúsica (acelular), Hepatitis B ADNr, poliomiéltica (inactivada), <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada (adsorbida))	Infanrix Hexa vacuna recombinante combinada adsorbida, contra Difteria, Tétanos, Tos Ferina, Hepatitis B, Polio inactivada y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, suspensión inyectable + liofilizado
Fabricante	Sanofi Pasteur	GlaxoSmithKline
Registro ISP ^y	B-2705/18	B-2557/15
Indicación	Primovacunación y la vacunación de	Vacunación primaria y de refuerzo en lactantes

	<p>refuerzo en lactantes y niños pequeños desde las 6 semanas hasta 24 meses de edad contra la Difteria, Tétanos, Tos Ferina, Hepatitis B, Poliomiéлитis y las enfermedades invasivas causadas por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b. El uso de esta vacuna debe ser según las recomendaciones oficiales.</p>	<p>contra la Difteria, Tétanos, Coqueluche, Hepatitis B, Poliomiéлитis y enfermedad causada por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B. La serie primaria de vacunación consiste en dos o tres dosis de 0,5 ml que se deben administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales (véase Farmacodinamia para conocer los esquemas evaluados en ensayos clínicos). Infanrix Hexa puede considerarse para el refuerzo si la composición del antígeno es congruente con las recomendaciones oficiales. Vacunación primaria. Vacunación de refuerzo. Consideraciones generales Lactantes nacidos a término 3 dosis Se puede dar una dosis de refuerzo. Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe administrar al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad: 2 dosis. Se debe dar una dosis de refuerzo. Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe administrar al menos 6 meses después de la última dosis primaria, y preferentemente entre los 11 y 13 meses de edad. Lactantes prematuros nacidos después de las 24 semanas de gestación: 3 dosis. Se debe dar una dosis de refuerzo. Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe administrar al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad. El esquema de administración a las 6, 10 y 14 semanas de edad, utilizado en algunos Programas Ampliados de Inmunización sólo podrá usarse si se ha administrado una dosis de vacuna antihepatitis B al nacimiento. Cuando se administre una dosis de vacuna antihepatitis B al nacimiento, podrá usarse Infanrix Hexa® como un reemplazo de las dosis suplementarias de la vacuna antihepatitis B a partir de las 6 semanas. Si se requiere una segunda dosis de vacuna antihepatitis B antes de esta edad, deberá usarse la vacuna antihepatitis B monovalente. Deben mantenerse las medidas inmunoproliféricas localmente establecidas contra la hepatitis B. En pruebas clínicas se han estudiado otras combinaciones de antígenos después de la vacunación primaria con Infanrix Hexa® y podrá usarse como dosis de refuerzo de Difteria, Tétanos, Pertussis acelular (DTPa), Difteria, Tétanos, Pertussis</p>
--	--	---

			acelular, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (DTPa/Hib), Difteria, Tétanos, Pertussis acelular, Poliomieltis inactivada, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (DTPaIPV/ Hib) y Difteria, Tétanos, Pertussis acelular, Hepatitis B, Poliomieltis inactivada, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (DTPaVHBIPV/Hib)	
Fórmula (principios activos)	Antígeno de superficie de virus Hepatitis B	10 mcg	Antígeno de superficie de virus Hepatitis B recombinante, ADNr (HBsAg)	10 mcg
	Hemaglutinina filamentosa	25 mcg	Hemaglutinina filamentosa (HAF)	25 mcg
	Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	12 mcg	Pertactina (PRN o 69 KDA OMP)	8 mcg
	Toxoide diftérico	no menos de 20 UI	Toxoide diftérico	no menos de 30 UI
	Toxoide pertúsico	25 mcg	Toxoide pertúsico	25 mcg
	Toxoide tetánico	no menos de 40 UI	Toxoide tetánico	no menos de 40 UI
	Virus inactivados de la poliomieltis tipo 1(Mahoney)	40 UD	Virus inactivados de la poliomieltis tipo 1(Mahoney)	40 UD
	Virus inactivados de la poliomieltis tipo 2 (MEF-1)	8 UD	Virus inactivados de la poliomieltis tipo 2 (MEF-1)	8 UD
	Virus inactivados de la poliomieltis tipo 3 (Saukett)	32 UD	Virus inactivados de la poliomieltis tipo 3 (Saukett)	32 UD

* Hexaxim en Chile, denominada Hexyon en otros lugares

‡ ISP: Instituto de Salud Pública

Fuente: Sistema de Consulta de Productos Registrados, Instituto de Salud Pública de Chile (16)

Comparación de Hexaxim e Infanrix Hexa

Las vacunas hexavalentes Hexaxim e Infanrix Hexa han sido comparadas en estudios realizados en distintos países. En México, un estudio clínico aleatorizado con esquema primario hexavalente a los 2, 4 y 6 meses no mostró diferencias entre Hexaxim e Infanrix Hexa en la respuesta de anticuerpos, aunque la concentración media geométrica (CMG) de anticuerpos anti PRP (polisacárido capsular del Hib) ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$ y anti HAF (Hemaglutinina filamentosa) fue mayor en Hexaxim, mientras que anticuerpos anti polio fueron mayor en Infanrix Hexa (17). En Tailandia, el esquema primario con hexavalente a los 2, 4 y 6 meses arrojó tasas de seroprotección y CMG similares entre los grupos de estudio, excepto por Hib, en que anti-PRP ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$ alcanzó 85,2% en el grupo de Hexaxim y 71,1% en el grupo de Infanrix Hexa y CMG de 5,07 y 2,41 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Para tétanos,

ambos grupos alcanzaron 100% ≥ 0.1 mIU/mL, con CGM de 1,38 mIU/mL para el grupo de Hexaxim y 1,83 mIU/mL para Infanrix hexa. Para polio, la seroprotección en ambos grupos fue de 100%, pero la CGM fue inferior en el grupo con Hexaxim (18).

Para los otros antígenos– DT, Hib, Hepatitis B, y poliovirus inactivado– las tasas de seroprotección de Hexaxim e Infanrix Hexa son similares. Por otro lado, la administración simultánea de estas vacunas (una o la otra) con las otras vacunas de la infancia– neumocócica, meningocócica, tetraválrica, rotavirus– muestran similar respuesta (6,19).

En consideración de los antecedentes aquí expuestos,

El CAVEI recomienda:

- Completar la serie primaria y de refuerzo con vacuna hexavalente de un mismo fabricante.
- Ante la falta de stock de vacuna hexavalente de un fabricante o de decisiones presupuestarias que sugieran cambio a vacuna hexavalente de otro fabricante, completar el esquema de dosis original con la nueva vacuna según las indicaciones de licencia de uso y las recomendaciones ministeriales para la edad e historia vacunal del niño.
- Mantener las altas coberturas de vacunación y evitar retrasos en el cumplimiento del esquema vacunal.

*Comité Asesor en Vacunas e Inmunizaciones de Chile
Santiago, 24 de abril 2019*

Referencias

1. Skibinski D, Baudner B, Singh M, O'Hagan D. Combination vaccines. *J Glob Infect Dis.* 2011;3(1):63–72.
2. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of DT-based combined vaccines. In: WHO Technical Report Series N0 980 [Internet]. 2014. Available from: https://www.who.int/biologicals/vaccines/Combined_Vaccines_TRS_980_Annex_6.pdf
3. United States Advisory Committee on Immunization Practices. Timing and Spacing of Immunobiologics [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html>
4. Ministerio de Salud- Gobierno de Chile. Calendario de vacunacion 2019 [Internet]. 2019. Available from: <https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/12/CALENDARIO-VACUNACION-2019.pdf>
5. Mahmood K, Pelkowski S, Atherly D, Sitrin R, Donnelley J. Hexavalent IPV-based combination vaccines for public-sector markets of low resource countries. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(9):1894–1902.
6. Decker M, Edwards K, Howe B. Combination Vaccines. In: Plotkins's Vaccines. 7th ed. 2018. p. 198–227.e13.
7. Government of Canada. Canadian Immunization Guide [Internet]. Principles of Vaccine Interchangeability. 2018 [cited 2019 Mar 8]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-7-principles-vaccine-interchangeability.html#p1c6a3>
8. Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Interchangeability of Vaccine Products. In: Kimberlin D, MT B, MA J, Long S, editors. Red Book: 2018–2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2018.
9. Dolhain J, Janssens W, Mesaros N, Hanssesns L, Fierens F. Hexavalent vaccines: increasing options for policy-makers and providers. A review of the data supporting interchangeability (substitution with vaccines containing fewer antigens) and mixed schedules from the same manufacturer. *Expert Rev Vaccines.* 2018;17(6):513–24.
10. United States Food and Drug Administration. VAXELIS Full Prescribing Information [Internet]. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/UCM629109.pdf>
11. Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018 [Internet]. 2018. Available from: https://vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/calendrier_vaccinations_2018.pdf
12. Capeding M, Jica C, Macura-Biegun A, Rauscher M, Alberto E. Interchangeability of Quinvaxem during primary vaccination schedules: Results from a phase IV, single-blind, randomized, controlled, single-center, non-inferiority study. *Vaccine.* 2014;32(7):888–94.
13. Kwak G, Kwon H, Kim J, Kim H, Park J, Ma S, et al. The immunogenicity and safety of DTaP interchangeable immunization among Korean children. *Vaccine.* 2012;30(31):4644–7.
14. Halperin S, Tapiero B, Law B, Diaz-Mitoma F, Duval B, Langley J, et al. Interchangeability of two diphtheria and tetanus toxoids, acellular pertussis, inactivated poliovirus, Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines as a fourth dose in 15–20-month-old toddlers. *Vaccine.* 2006;24:4017–23.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Shortage of acellular pertussis-containing vaccines and impact on immunisation programmes in the EU/EEA [Internet]. 2016. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/RRA-shortage-of-aP-containing-vaccines.pdf>
16. Instituto de Salud Pública de Chile. Sistema de Consulta de Productos Registrados [Internet]. [cited 2019 Mar 8]. Available from: <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/>
17. Aquino A, Brito M, Doniz C, Herrera J, Macias M, Zambrano B, et al. A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children. *Vaccine.* 2012;30(45):6492–500.
18. Kosarlaska P, Thisyakorn U, Benjaponpitak S, Choekphaibulkit K, Santos-Lima E. Immunogenicity

and safety study of a new DTaP–IPV–Hep B–PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP–IPV–Hep B//PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai inf. *Int J Infect Dis.* 2011;15:e249–56.

19. Orsi A, Azzari C, Bozzola E, Chiamenti G, Chirico G, Esposito S, et al. Hexavalent vaccines: characteristics of available products and practical considerations from a panel of Italian experts. *J Prev Med Hyg.* 2018;59:e107–19.