

Elaborado el 8 de abril de 2019

Informe de la AEMPS

sobre el uso de vacunas hexavalentes para la inmunización activa en menores de 7 años.

1. Introducción

La recomendación actual de inmunización primaria frente a difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, poliomielitis y enfermedades invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b acordadas en el Consejo Interterritorial de Sistema Nacional de Salud (CISNS) es a los 2, 4, 11 meses de edad. Esto conlleva que se use mayoritariamente vacunas hexavalentes que facilitan el cumplimiento del calendario de vacunación, al disminuir el número de pinchazos, y por tanto incrementa la aceptación por parte de los padres o tutores y minimiza el riesgo de errores de administración.

No obstante, se puede dar el caso en que algún menor de 7 años no esté vacunado o su pauta de vacunación esté incompleta, por ejemplo en personas **procedentes de países con diferentes calendarios de vacunación**, o aquellas que no hayan recibido ninguna dosis de vacuna (o bien no se tiene constancia documental de que una vacuna ha sido administrada). En estas situaciones, se debe administrar un calendario acelerado frente a DTPa, VPI, Hib y Hep B mediante la administración de vacunas combinadas o monovalentes.

Actualmente están registradas en España vacunas trivalentes (Infanrix) o pentavalentes (Infanrix-IPV Hib o Pentavac) que se podían utilizar para la inmunización activa frente a los antígenos recomendados en <7 años (Tabla 1 y tabla 2). Sin embargo, en el caso de no tener disponibilidad de estas vacunas se hace necesario considerar otras alternativas.

Tabla 1. Indicación de las vacunas Infanrix, Infanrix IPV-Hib y Pentavac

Infanrix (GLAXOSMITHKLINE, S.A.)	Infanrix IPV Hib (GLAXOSMITHKLINE, S.A.)	Pentavac (SANOFI PASTEUR EUROPE)
Primovacunación y recuerdo en lactantes y niños a partir de 2 meses de edad hasta los 7 años de edad	Vacunación primaria a partir de las seis semanas de edad y vacunación de recuerdo en el segundo año de vida	Vacunación primaria y la vacunación de recuerdo niños.

Tabla 2. Composición de las vacunas Infarix, Infanrix IPV-Hib y Pentavac

		Infarix (GLAXOSMITHKLINE, S.A.)	Infanrix IPV Hib (GLAXOSMITHKLINE, S.A.)	Pentavac (SANOFI EUROPE) PASTEUR
Toxoide diftérico		no menos de 30 IU ¹	no menos de 30 UI ²	no menos de 30 IU ³
Toxoide tetánico		no menos de 40 IU ¹	no menos de 40 UI ²	no menos de 40 IU ³
Antígenos de Bordetella pertussis	Toxoide pertúsico	25 microgramos ¹	25 microgramos ²	25 microgramos ³
	Hemaglutinina filamentosa	25 microgramos ¹	25 microgramos ²	25 microgramos ³
	Pertactina	8 microgramos ¹	8 microgramos ²	-
	Fimbrias tipos 2 y 3 (FIM)	-		-
Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B2,		-	-	-
Virus de polio (inactivados)	tipo 1	-	40 unidades de antígeno D ⁴	40 unidades de antígeno D ⁴
	tipo 2	-	8 unidades de antígeno D ⁴	8 unidades de antígeno D ⁴
	tipo 3	-	32 unidades de antígeno D ⁴	32 unidades de antígeno D ⁴
Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (polirribosilribitol fosfato)		-	10 microgramos conjugado con 25 microgramos de toxoide tetánico	12 microgramos conjugado con 22-36 microgramos de toxoide tetánico ³

¹adsorbido en hidróxido de aluminio (0.5 mg Al³⁺)

²adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado (Al(OH)₃) (0,5 mg Al³⁺)

³adsorbido en hidróxido de aluminio (0. mg Al³⁺)

⁴propagado en células VERO

Tal como consta en las Fichas Técnicas de las vacunas hexavalentes (ver más adelante) disponibles en España se carece de datos clínicos de uso de estas vacunas en sujetos de más 36 meses de edad. Por ello, en situaciones en las que no se dispone de las vacunas trivalentes o pentavalentes mencionadas anteriormente, los gestores de los programas de vacunación de las CCAA se cuestionan la administración de vacunas hexavalentes en niños de 3 a 6 años.

El motivo del presente documento es analizar y evaluar la posibilidad de administrar las vacunas hexavalentes actualmente disponibles para la vacunación en niños menores de 7 años que no hayan recibido la pauta en tiempo o la tengan incompleta.

2. Vacunas hexavalentes disponibles en España e Indicación

A continuación, en la tabla 3, se indican las vacunas hexavalentes autorizadas y disponibles en España. Se añade información extraída de las Fichas Técnicas (FT) respecto a la indicación de las mismas y las edades máximas en la que se han realizado ensayos clínicos.

Tabla 3. Vacunas hexavalentes disponibles en España

Vacuna	Compañía	Indicación (Apartado 4.1 FT)	Edad máxima en la que se han realizado estudios	Fecha de autorización
INFANRIX HEXA POLVO LIOFILIZADO Y SUSP. PARA RECONSTITUIR EN UNA SUSP. INYECTABLE	GlaxoSmithKline Biologicals, S.A.	Primovacunación y el recuerdo en lactantes y niños en el segundo año de vida	No se ha establecido la seguridad y eficacia de Infanrix hexa en niños a partir de 36 meses de edad (Apartado 4.2 FT)	21/03/2001
VAXELIS SUSPENSION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA	Mcm Vaccine B.V.	Vacunación primaria y la vacunación de recuerdo en bebés y en niños a partir de las seis semanas de edad	La inmunogenicidad de Vaxelis administrada a niños mayores de 15 meses de edad no se ha estudiado en ensayos clínicos. (Apartado 5.1 FT)	16/12/2016
HEXYON suspensión inyectable en jeringa precargada	Sanofi Pasteur Europe	vacunación primaria y la vacunación de recuerdo en lactantes y niños a partir de las seis semanas de edad.	La inmunogenicidad de Hexyon en niños mayores de 24 meses de edad no se ha estudiado en ensayos clínicos (Apartado 5.1 de FT)	21/05/2013



3. Composición de las vacunas hexavalentes disponibles en España

Las vacunas Vaxelis, Hexyon e Infanrix Hexa son vacunas combinadas frente a las mismas enfermedades, no obstante, la composición de las mismas no es la misma.

Una de las principales diferencias es la distinta composición de antígenos frente a *Bordetella pertussis*. El antígeno pertactina está presente en Vaxelis e Infanrix Hexa y no está presente en la composición de Hexyon y las fimbrias tipo 2 y 3 sólo están presentes en Vaxelis.

La levadura en la que se produce el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B es diferente. En el caso de Infanrix Hexa y Vaxelis es *Saccharomyces cerevisiae* y en caso de Hexyon es *Hansenula polymorpha*.

Además, existen diferencias en la cantidad de antígeno (toxoides diftérico, toxoide pertúsico, hemaglutinina filamentosa, pertactina) que varía según la vacuna, al igual que el adyuvante (Hep B y Hib) o proteína transportadora (Hib) que difiere según fabricante.

En la tabla 4 se muestra la composición de las vacunas hexavalentes disponibles

Tabla 4. Composición de las vacunas hexavalentes autorizadas y disponibles en España.

		Vaxelis	Infanrix Hexa	Hexyon
Toxoide diftérico		no menos de 20 IU ¹	no menos de 30 UI ²	no menos de 20 IU ³
Toxoide tetánico		no menos de 40 IU ¹	no menos de 40 UI ²	no menos de 40 IU ³
Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i>	Toxoide pertúsico	20 microgramos ¹	25 microgramos ²	25 microgramos ³
	Hemaglutinina filamentosa	20 microgramos ¹	25 microgramos ²	25 microgramos ³
	Pertactina	3 microgramos ¹	8 microgramos ²	-
	Fimbrias tipos 2 y 3	5 microgramos ¹		-
Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B2,		10 microgramos ^{4,6}	10 microgramos ^{5,6}	10 microgramos ^{3,7}
Virus de polio (inactivados)	Tipo 1	40 unidades de antígeno D ⁸	40 unidades de antígeno D ⁸	40 unidades de antígeno D ⁸
	Tipo 2	8 unidades de antígeno D ⁸	8 unidades de antígeno D ⁸	8 unidades de antígeno D ⁸
	Tipo 3	32 unidades de antígeno D ⁸	32 unidades de antígeno D ⁸	32 unidades de antígeno D ⁸
Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (polirribosilribitol fosfato)		3 microgramos conjugado con 50 microgramos de proteína meningocócica-OMPC ⁴	10 microgramos conjugado con 25 microgramos de toxoide tetánico ²	12 microgramos conjugado con 22-36 microgramos de toxoide tetánico ³

¹adsorbido en fosfato de aluminio (0.17 mg Al³⁺)

²adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado (Al(OH)3) (0,5 mg Al³⁺)

³adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado (0.6 mg Al³⁺)

⁴adsorbido en hidroxifosfato de aluminio amorfo (0.15 mg Al³⁺)

⁵adsorbido en fosfato de aluminio (AlPO4) (0,32 mg Al³⁺)

⁶producido en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnología de ADN recombinante

⁷Producido en células de levadura (*Hansenula polymorpha*) mediante tecnología recombinante de ADN

⁸propagado en células VERO

4. Posible uso de vacunas hexavalentes la vacunación de los menores de 7 años no vacunados en tiempo respecto a las recomendaciones del calendario del CISNS.

Se hacen las siguientes consideraciones:

- i. En el apartado 4.1 de indicaciones terapéuticas de las Fichas Técnicas de las tres vacunas hexavalentes autorizadas y disponibles en España no hay restricción de edad máxima de uso de estas vacunas. Tampoco en el apartado de contraindicaciones. Únicamente se indica en el apartado 4.2 (Posología y forma de administración) o 5.1 (Propiedades farmacodinámicas), la ausencia de ensayos clínicos en población mayor de 15, 24 o 36 meses, según vacuna.
No es relevante que en la Ficha Técnica de Infanrix Hexa esta información conste en el apartado 4.2 en vez del apartado 5.1 como en Vaxelis y Hexyon.
- ii. Los datos disponibles en el expediente de registro de las vacunas hexavalentes, mayoritariamente proceden de los ensayos clínicos elaborados para la solicitud de autorización de comercialización en el que las pautas y edades ensayadas corresponden a las edades de los calendarios de inmunización europeos, que empiezan en el primer año de vida.
- iii. La realización de ensayos en niños de entre 15, 24 o 36 meses y 6 años con el objetivo de analizar la eficacia tras una vacunación primaria no es viable ni ético en Europa, donde la recomendación de vacunación primaria es en el primer año de vida. Estos estudios sólo podrían realizarse en países fuera de nuestro entorno (lo cual éticamente sería cuestionable) y, además, los resultados serían difíciles de interpretar, pues para valorar la respuesta inmune y la seguridad se deberán realizar en niños seronegativos a todos los antígenos de la vacuna. En conclusión, no es factible que se puedan realizar ensayos clínicos en la población infantil entre 36 meses y 6 años de edad.
- iv. Los componentes presentes en las vacunas hexavalentes coinciden mayoritariamente con vacunas empleadas hasta la fecha para la inmunización primaria en <7 años. Se analiza por antígeno el riesgo de utilización de vacunas hexavalentes en inmunización primaria entre 15, 24 o 36 meses y 6 años:
 - Toxoide diftérico y tetánico: No se prevé ningún riesgo de seguridad asociado a la administración de estos componentes. La vacunación con toxoide diftérico (de alta carga) y tetánico está ampliamente utilizada y ha demostrado ser segura en niños < 6 años de edad. La OMS recomienda el uso de vacunas con contenido de difteria reducido (vacunas dT o dTpa) a partir de 6 años de edad, debido a una mayor reactogenicidad en este grupo de edad.
 - Bordetella pertussis: Los componentes toxoide pertúsico, hemaglutinina filamentosa y pertactina coinciden con los presentes en Infanrix. El componente fimbrias tipo 2 y tipo 3 es el único componente que no está presente en Infanrix, Infanrix IPV Hib y Pentavac. Sin embargo, Las fimbrias tipo 2 y 3 están presentes en la vacuna TRIAXIS (Sanofi Pasteur Europe) en la misma cantidad (5 microgramos) y cuya indicación es a partir de 4 años de edad. Por tanto, no se prevé ningún problema de seguridad asociado a los componentes de pertussis en las vacunas hexavalentes en menores de 7 años.

- **Hepatitis B:** El contenido de antígeno de superficie de hepatitis B (AgHB) presente en las vacunas Hexavalentes coincide con el contenido de una de las vacunas autorizadas de Hepatitis B monovalente (ver tabla 5). En todos los casos el AgHB de las vacunas hexavalentes se obtiene con tecnología de ADN recombinante, la levadura empleada en la elaboración del antígeno no tiene por qué tener implicación en la calidad y seguridad del mismo, por tanto no se prevé que pudiera existir ningún problema de seguridad asociado al componente de hepatitis B de las vacunas hexavalentes en menores de 7 años.

Tabla 5. Indicación y composición de vacunas frente Hepatitis B pediátricas disponibles en España

	Engerix junior (GLAXOSMITHKLINE, S.A.)	HBVaxpro 5 microgramos (MSD VACCINES)
	Indicación	
	Inmunización activa desde el nacimiento hasta los 15 años de edad.	
	Composición	
Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B2,	10 microgramos ^{1,3}	5 microgramos ^{2,3}

¹adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado (0.25 mg Al³⁺)

²adsorbido en sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo (0,25 mg Al³⁺)

³producido en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnología de ADN recombinante

- **Poliovirus tipo 1, 2 y 3:** La cantidad y elaboración de los componentes frente a la poliomielitis coincide en las vacunas hexavalentes y en las vacunas pentavalentes (Infarix IPV Hib y Pentavac). No se prevé que pudiera existir ningún problema de seguridad asociado al componente de poliovirus de las vacunas hexavalentes en menores de 7 años.
- ***Haemophilus influenzae* tipo b:** En las vacunas hexavalentes, el polisacárido PRP puede estar conjugado al toxoide tetánico (TT) o a un complejo de proteínas de la membrana externa de *Neisseria meningitidis* (OMPC). Las vacunas pentavalentes (Infarix IPV Hib y Pentavac) o monovalentes frente a *Haemophilus influenzae* tipo b utilizan TT como proteína transportadora, por lo que no se prevé que pudiera existir algún problema de seguridad asociado a PRP-TT. Adicionalmente, no existen otras vacunas que empleen OMPC como proteína transportadora. Es, por tanto, la única incertidumbre en el empleo de esta vacuna hexavalente en menores de 7 años. No obstante, no se prevé que pudiera ocasionar ningún problema de seguridad asociado a PRP-OMPC (Vaxelis) ya que ha demostrado ser segura en edades más vulnerables (6 semanas de edad).

5. Experiencia en otros países.

Australia: Desde mayo de 2017 en Australia se puede utilizar cualquier vacuna combinada con conteniendo DTPa (Infanrix, Infarix IPV Hib, Infarix Hexa) para la repesca en menores de 10 años, tanto para series primarias como para dosis de recuerdo.

Información tomada de *Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Australian Immunisation Handbook, Australian Government Department of Health, Canberra, 2018*. Disponible en: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/catch-up-vaccination>

Inglaterra: Recientemente, se han publicado las recomendaciones de uso de la vacuna hexavalente en Inglaterra. En dicho documentos se contempla la posibilidad de uso de vacuna hexavalente en esquemas de repesca en menores de diez años.

Información tomado de *Public Health England. The hexavalent DTaP/IPV/Hib/HepB combination vaccine*. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/south/wp-content/uploads/sites/6/2017/05/2017-hexavalent-training-slides.pdf>

6. Conclusión

Con la documentación disponible, no se prevé ningún problema de seguridad y eficacia asociado a la utilización de las vacunas hexavalentes disponibles (Infarix Hexa, Vaxelis y Hexyon) como inmunización activa frente a difteria, tétanos, tosferina, hepatitis B, poliomielitis y enfermedades invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b en menores de 7 años que no hayan recibido la pauta de vacunación en tiempo (2, 4, 11 meses de edad) o la tengan incompleta de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

No obstante, en el caso de observarse alguna reacción adversa grave asociada a la administración de la vacuna hexavalente en menores de 7 años, debe seguirse y valorarse el beneficio/riesgo de cada sujeto para continuar con la pauta o utilizar otras alternativas.

No existen datos de intercambiabilidad de las vacunas hexavalentes en la pauta de vacunación. Por tanto, siempre que sea posible, el programa de vacunación debe completarse con la misma vacuna. Se valoraría con carácter individual el caso en el que no fuera posible administrar la misma vacuna por problemas de suministro o desconocimiento del tipo de vacuna administrada anteriormente.