

# Estudo multicêntrico de imunogenicidade e reatogenicidade de vacinas contra hepatite B: informe preliminar

## Multicenter study on immunogenicity and reactogenicity of vaccines against hepatitis B: a preliminary report

### Reinaldo Menezes Martins

Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Imunizações/Ministério da Saúde, Brasília-DF

### Gilberta Bensabath

Instituto Evandro Chagas, Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde, Brasília-DF

### Luiz Cláudio Arraes

Instituto Materno-Infantil de Pernambuco, Recife-PE

### Glaysy Glayde Barbosa

Educandário Social Lar de Frei Luiz, Rio de Janeiro-RJ

### Maria de Lourdes Aguiar Oliveira

Laboratório de Referência Nacional para Hepatites Virais do Departamento de Virologia/Fiocruz, Rio de Janeiro-RJ

### Luiz Antônio Bastos Camacho

Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz, Rio de Janeiro-RJ

### :: Delineamento do problema

O Instituto Butantan desenvolveu uma vacina recombinante contra a hepatite B (Butang). Visando subsidiar o Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde quanto à incorporação do produto na rotina de vacinação, foi realizado um ensaio clínico com o objetivo de determinar a imunogenicidade e segurança da vacina Butang em indivíduos menores de 41 anos de idade.

### :: Metodologia

Foi realizado ensaio clínico, controlado, duplo-cego e com alocação sistemática. A intervenção de comparação foi a vacina Engerix B (GlaxoSmithKline). Foram incluídos no estudo: voluntários com menos de 41 anos de idade e ausência de marcadores sorológicos para o vírus da hepatite B (VHB); e recém-nascidos com marcadores sorológicos, exceto aqueles com presença de antígeno de superfície para o VHB (HbsAg). Os participantes foram vacinados, via intramuscular, em esquema 0, 1 e 6 meses (10 $\mu$ g em <20 anos e 20 $\mu$ g em adultos). A imunogenicidade foi avaliada pela determinação da proporção de vacinados com títulos  $\geq 10$  mUI/mL de anti-HBs, bem como pelos níveis de anti-HBs. A equivalência entre as vacinas foi avaliada pela diferença na proporção de soroproteção, (aceitando-se até -5%, IC90%) e a razão dos títulos médios geométricos (TMG) Butang/Engerix B. Determinou-se o tipo e frequência dos eventos adversos mediante acompanhamento dos vacinados. O estudo foi previamente aprovado pelos comitês de ética em pesquisa das instituições participantes.

### :: Background

*Butantan Institute of São Paulo, Brazil, developed a recombinant vaccine against Hepatitis B (Butang). This study had the objective of providing the National Immunization Program of the Ministry of Health of Brazil with information about immunogenicity and safety of this vaccine that could support its inclusion in the routine vaccination schedule. Subjects less than 41 years of age were studied.*

### :: Methodology

*A controlled, double-blind clinical study, with systematic allocation was conducted. The comparison group was with Engerix B vaccine (Glaxo SmithKline). Volunteers less than 41 years of age without serologic markers for hepatitis B virus (HBV) were included. Newborn infants with serologic markers also were included, except those positive for HBV surface antigen (HBsAg). Subjects were vaccinated on a 0, 1 and 6 month schedule (10 $\mu$ g in <20 years and 20  $\mu$ g in adults). Immunogenicity was evaluated by determination of the proportion of vaccinated subjects with anti-HBsAg  $\geq 10$ mUI/mL, as well as by the geometric mean titers of anti-HBsAg (GMT). Equivalence between vaccines was defined by the difference in the proportion of seroprotection (a difference of -5%, 90%CI was accepted) and by the ratio of GMTs Butang/Engerix B. Subjects were followed for determination of type and frequency of adverse events. The study was previously approved by the ethical committees of the participant institutions.*

### Endereço para correspondência:

Av. Érico Veríssimo, 430, apto. 102, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro-RJ. CEP: 22621-180  
E-mail: reinaldomm@ig.com.br

## .: Resultados

Foram recrutados 839 recém-nascidos, 650 crianças, 1.010 adolescentes, 808 adultos de 20 a 30 anos e 630 de 31 a 40 anos – 1.965 no grupo Butang e 1.972 no grupo Engerix B. Cumpriram os requisitos do protocolo: 69,9% dos participantes alocados ao grupo da vacina Butang; e 70,1% do grupo da vacina Engerix B. Após a terceira dose, as proporções de soroproteção para as vacinas Butang e Engerix B, respectivamente, foram de: 93,7% e 97,5% em recém-nascidos; 100,0% e 97,7% em crianças; 95,1% e 96,0% em adolescentes; 91,8% e 95,5% em adultos jovens; e 79,9% e 92,5% em adultos de 31 a 40 anos. O limite crítico de equivalência para soroproteção entre crianças e adolescentes (-5%) não foi ultrapassado. A razão dos TMG variou de 0,17 a 1,30. Eventos adversos leves foram observados em 7,7% dos vacinados com a Butang e em 6,4% dos vacinados com a Engerix B. Não foram observados eventos adversos graves.

## .: Conclusão

A soroproteção conferida pela vacina Butang foi equivalente em crianças e adolescentes; contudo, foi menor que a da Engerix B em recém-nascidos e maiores de 30 anos. A intensidade da resposta imunológica à Engerix B foi superior em todas as faixas etárias, exceto nas crianças. A vacina Butang mostrou-se segura. Formulações mais potentes da vacina Butang são recomendadas.

## .: Results

*839 newborn infants, 650 children, 1,010 adolescents, 808 adults from 20 to 30 years and 630 from 31 to 40 years of age were recruited – 1,965 in the Butang group and 1,972 in the Engerix B group. All protocol requirements were fulfilled by 69.9% of volunteers (Butang) and 70.1% (Engerix B). After the third dose, the proportions of seroprotection for Butang and Engerix B were, respectively, 93.7% and 97.5% in newborn infants; 100% and 97.7% in children; 95.1% and 96% in adolescents; 91.8% and 95.5% in young adults; and 79.9% and 92.5% in adults from 31 to 40 years of age. The critical limit for equivalence between the two vaccines among children and adolescents was not surpassed. GMT ratios ranged from 0.17 to 1.30. Mild adverse events were observed in 7.7% of subjects vaccinated with Butang and 6.4% of subjects vaccinated with Engerix B. Serious adverse events were not observed.*

## .: Conclusion

*Seroprotection provided by Butang was equivalent to that of Engerix B in children and adolescents; however, was less than that of Engerix B in newborn infants and subjects over 30 years of age. Immune response was strongest with Engerix B in all age groups, except in children. Butang vaccine was considered safe, but a new formulation with stronger immunogenicity is recommended.*