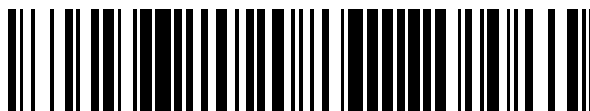


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 037**

51 Int. Cl.:

C07K 14/04 (2006.01)

A61K 39/25 (2006.01)

A61K 39/39 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2006 E 10188214 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2281830**

54 Título: **Vacuna del virus varicela-zóster**

30 Prioridad:

03.03.2005 GB 0504436

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2017

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA (100.0%)
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart, BE**

72 Inventor/es:

**HANON, EMMANUEL JULES y
STEPHENNE, JEAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 618 037 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Vacuna del virus varicela-zóster

La presente invención se refiere a composiciones capaces de inducir una respuesta inmune contra el virus varicela-zóster.

5 El virus varicela-zóster (VZV) es un virus del herpes humano que es el agente etiológico de la peste cristal (varicela) y de la culebrilla (herpes zóster). La varicela se origina de una infección inicial, o primaria, normalmente contraída durante la niñez que es relativamente benigna. No obstante, para adultos que no estuvieron expuestos a la varicela durante la niñez y ocasionalmente para individuos que están inmunocomprometidos, el VZV puede ser mortal. De forma similar, una infección por VZV puede ser mortal para neonatos, ya que el virus es capaz de atravesar la placenta. Con contacto directo, se sabe que la varicela es una enfermedad infecciosa altamente transmisible.

10 Al igual que la mayoría de los herpesvirus, el VZV tiene tendencia a infectar algunas células en las que se detiene su desarrollo. Después de un período de latencia variable, el virus varicela-zóster (VZ) puede liberarse para iniciar la infección en otras células. Esta reactivación del virus VZ causa 5 millones de casos de herpes zóster anualmente según estimaciones (Plotkin *et al.*, Postgrad Med J 61: 155-63 (1985)). El herpes zóster está caracterizado por inflamación de los ganglios cerebrales y nervios periféricos y se asocia a dolor agudo.

15 Se ha demostrado que los seres humanos vacunados con cepas atenuadas de VZV han recibido inmunidad protectora frente a infecciones por VZV (Arbeter *et al.*, J. Pediatr 100 886-93 (1982) y Brunell *et al.*, Lancet ii: 1069-72 (1982)). En particular la cepa OKA del VZV se ha usado en ensayos para la prevención de herpes zóster y neuralgia postherpética. La cepa OKA también se ha usado en la preparación de vacunas para la varicela durante muchos años y está bien caracterizada – por ejemplo, véase el documento EP651789 y las referencias del mismo.

20 Se ha publicado en The New England Journal of Medicine 2005, número 22, Volumen 352:2271-2284 (M.N. Oxman *et al.*) un gran ensayo clínico usando la cepa OKA para la indicación de herpes zóster.

Todavía existe una necesidad de vacunas mejoradas contra el herpes zóster y trastornos relacionados tales como neuralgia postherpética (PHN).

25 Descripción de la invención

La presente invención establece el uso de un antígeno gE de VZV en la preparación de un medicamento para la administración concomitante o secuencial con un VZV atenuado vivo para evitar o disminuir la gravedad de herpes zóster y/o neuralgia post-herpética en individuos en riesgo de tales enfermedades en los que el antígeno VZV es el antígeno gE truncado para eliminar la región de unión C-terminal y el antígeno VZV se administra con un adyuvante que comprende 3D-MPL, QS21 y liposomas que comprenden colesterol. En una realización adicional la invención se refiere a un kit que comprende una VZV atenuada viva y por separado, un antígeno VZV truncado para eliminar la región de unión carboxiterminal en combinación con un adyuvante que comprende 3D-MPL, QS21 y liposomas que comprenden colesterol, los componentes adecuados para administración concomitante o secuencial, o para mezclar como una composición individual antes de administración.

35 La invención se refiere además a un antígeno gE de VZV truncado para eliminar la región de unión carboxiterminal en combinación con un adyuvante que comprende 3D-MPL, QS21 y liposomas que comprenden colesterol para su uso como un medicamento para administración concomitante o secuencial con un VZV atenuado vivo para evitar o disminuir la gravedad del herpes zóster y/o la neuralgia postherpética en individuos en riesgo de tales enfermedades.

40 Figuras

La Figura 1 divulga la secuencia de un gE de VZV truncado.

Las Figuras 2 – 4 divulgan respuestas humorales obtenidas en ensayos clínicos en seres humanos usando composiciones de la invención.

45 Las Figuras 5 y 6 divulgan la inmunidad mediada por células obtenida en ensayos clínicos en seres humanos usando composiciones de la invención.

Descripción detallada

50 En su aspecto más amplio la presente divulgación se refiere a composiciones y pautas de administración como se describen en el presente documento para provocar una respuesta inmune a VZV. En un aspecto la respuesta inmune generada por exposición a tales composiciones es de forma adecuada más reproducible y estadísticamente significativa cuando se compara con la obtenida en individuos que no han recibido ninguna exposición a las composiciones de la invención. La respuesta inmune se puede valorar por análisis de uno cualquiera o más aspectos de la respuesta de CMI y/o respuestas de anticuerpos usando cualquiera de las técnicas descritas más adelante.

En otro aspecto la divulgación se refiere a técnicas para evitar y/o disminuir la gravedad de herpes zóster y/o neuralgia postherpética (PHN). Para evitar dudas, la invención se refiere en un aspecto al uso en la prevención de la incidencia de herpes zóster. Cuando el herpes zóster aparece después la gravedad de la reactivación de herpes zóster se reduce de forma adecuada al compararla con un control sin vacunar (alivio de herpes zóster). En otro aspecto, cuando aparece herpes zóster, la invención se refiere al uso en la prevención de la incidencia de PHN. En otro aspecto cuando aparece PHN después la gravedad de la PHN se reduce de forma adecuada cuando se compara con un control sin vacunar (alivio de PHN). La reducción en la gravedad se puede valorar de forma adecuada por una reducción en el dolor causado por herpes zóster o PHN, por ejemplo, usando medidas conocidas del grado de dolor (por ejemplo Coplan *et al. J Pain* 2004; 5 (6) 344 – 56). La reducción en la gravedad también se puede valorar por otros criterios tales como la duración del herpes zóster o PHN, la proporción del área corporal afectada por herpes zóster o PHN; o la localización del herpes zóster/PHN.

Las afirmaciones anteriores se refieren a todos los aspectos de la divulgación.

Donde se usa una cepa viva atenuada en la divulgación, entonces en un aspecto la cepa de VZV atenuado vivo es la cepa OKA, una cepa bien conocida en la técnica, por ejemplo como se divulga en Arbeter *et al. (Journal of Pediatrics*, volumen 100, N.º: 6, página 886 y siguientes), documento WO9402596 y las referencias citadas en el mismo, tales como el documento US 3985615. También se puede usar cualquier otra cepa viva atenuada adecuada. Por ejemplo, las cepas Varilrix™ y Varivax™ son ambas apropiadas y están disponibles comercialmente y se podrían emplear en la invención.

También son adecuadas para su uso de acuerdo con la divulgación cepas de VZV inactivados completos, tales como la OKA de VZV inactivado.

El antígeno de VZV para su uso de acuerdo con la divulgación puede ser cualquier antígeno de VZV adecuado o derivado inmunógeno del mismo, siendo de forma adecuada un antígeno de VZV purificado.

En un aspecto el antígeno o derivado es uno que es capaz de producir, cuando se administra en combinación, de forma concomitante o secuencial con una cepa de VZV atenuado vivo o VZV inactivado por completo, una respuesta inmune que está mejorada con respecto a la producida por la cepa atenuada viva/cepa inactivada por completo sola o por el antígeno de VZV solo. Dicha respuesta puede, por ejemplo, mejorarse en términos de uno o más de la magnitud de la respuesta inmune, duración de la respuesta inmune, el número o porcentaje de pacientes que responden al tratamiento, o la amplitud de la respuesta (por ejemplo, el intervalo de las respuestas de anticuerpos o de linfocitos T detectadas), o puede proporcionar una mejora a nivel clínico en términos de incidencia, reducción de dolor o síntomas. Las mejoras en la respuesta inmune se pueden valorar, por ejemplo, por los niveles de anticuerpos o la actividad por inmunidad mediada por células (CMI) usando técnicas estándar en la técnica; las mejoras a nivel clínico también se pueden valorar usando criterios clínicos conocidos.

En particular, la respuesta inmune producida por la composición o vacuna divulgada muestra uno o más de:

- un incremento estadísticamente significativo en la CMI y/o respuesta de anticuerpos, en comparación con los niveles previos a la vacunación, cuando se compara con antígeno de VZV o cepa atenuada viva/cepa inactivada por completo sola;
- una respuesta de CMI multivalente, en comparación con los niveles previos a la vacunación, cuando se compara con el antígeno de VZV o con la cepa atenuada viva/cepa inactivada por completo sola. Una respuesta de CMI multivalente considera una gama de marcadores para CMI tales como (aunque sin quedar limitados a) IFN gamma, IL2, TNF alfa y CD40L y una respuesta multivalente mejorada induce una respuesta de CMI a través de una gama mayor de tales marcadores o una respuesta mayor en uno o más de los marcadores cuando se compara con un antígeno de VZV o cepa atenuada viva/cepa inactivada por completo sola;
- mejor respuesta de CMI o de anticuerpos persistente, en comparación con los niveles previos a la vacunación, cuando se compara con antígeno VZV o con cepa atenuada viva/cepa inactivada por completo sola. En un aspecto la persistencia se mide después de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 12 meses, 24 meses, 36 meses o 48 meses.

En un aspecto las mejoras en la respuesta inmune se valoran en la población anciana, adecuadamente en las poblaciones mayores de 50 años, para las que el riesgo de herpes zóster o PHN se incrementa con respecto a la población menor de 50 años. También se pueden examinar respuestas inmunes mejoradas en poblaciones inmunocomprometidas. En un aspecto tales poblaciones son poblaciones diana para cualquier realización de la presente divulgación.

En un aspecto la población es mayor de 50 años, adecuadamente mayor de 60 años, mayor de 70 años, o incluso mayor de 80 años y más. En un aspecto la población tiene de 50 a 70 años.

Así en un aspecto la invención se refiere al uso de las composiciones y enfoques de la invención en evitar y/o disminuir la gravedad de herpes zóster o PHN en seres humanos mayores de 50 años.

En un aspecto la invención se refiere al uso de las composiciones y enfoques de la invención en evitar y/o disminuir la gravedad de herpes zóster o PHN en individuos inmunocomprometidos, tales como pacientes que han sufrido trasplante o los que son seropositivos al VIH.

El término "derivado inmunógeno" comprende cualquier molécula que retenga la capacidad para inducir una respuesta inmune a VZV después de la administración al hombre. En el presente documento los compuestos inmunógenos son capaces adecuadamente de reaccionar de forma detectable en un inmunoensayo (tal como un ensayo ELISA o de estimulación de linfocitos T) con antisueros y/o linfocitos T de un paciente con VZV. El rastreo para determinar la actividad inmunógena se puede llevar a cabo usando técnicas bien conocidas por el trabajador experto. Por ejemplo, tales rastreos se pueden llevar a cabo usando procedimientos tales como los descritos en Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988.

Los procedimientos adecuados para la generación de derivados se conocen bien en la técnica e incluyen técnicas de biología molecular estándar como se divulgan, por ejemplo, en Sambrook *et al.* [Molecular Cloning: A Laboratory Manual, tercera edición, 2000, Cold Spring Harbor Laboratory Press], tales como técnicas para la adición, delección, sustitución o reagrupamiento de aminoácidos o sus modificaciones químicas. En un aspecto, los derivados incluyen, por ejemplo, construcciones truncadas u otros fragmentos.

En un aspecto, los derivados en el contexto de esta divulgación son secuencias de aminoácidos que comprenden epítopos, es decir, determinantes antigénicos responsables sustancialmente de las propiedades inmunógenas de un polipéptido y que son capaces de producir una respuesta inmune, siendo en un aspecto epítopos de linfocitos T.

En un aspecto, el nivel de actividad inmunógena del derivado inmunógeno es al menos de aproximadamente el 50%, en un aspecto al menos aproximadamente el 70% y en un aspecto al menos de o mayor que aproximadamente el 90% de la inmunogenicidad para el polipéptido del que deriva, de forma adecuada según se valora por técnicas de inmunoensayo descritas antes. En algunos aspectos de la invención se pueden identificar porciones inmunógenas que tienen un nivel de actividad inmunógena mayor que la del polipéptido de longitud completa correspondiente, por ejemplo, que tienen una actividad inmunógena mayor que aproximadamente el 100% o el 150% o superior.

En un aspecto, el antígeno de VZV es una glucoproteína, en un aspecto el antígeno gE (también conocido como gp1), o derivado inmunógeno del mismo.

El antígeno gE, sus derivados sin unión (que también son derivados inmunógenos) y su producción se describe en el documento EP0405867 y las referencias del mismo [véase también Vafai A. Antibody binding sites on truncated forms of varicella-zoster virus gpl(gE) glycoprotein Vaccine 1994 12:1265-9]. El documento EP192902 también divulga gE y producción del mismo.

Vafai *et al.* (Vaccine 1995, 13, 1336-38) divulga reforzar la respuesta inmune anti-VZV en un individuo positivo en VZV, usando gE sin unión coadyuvado con monofosforilo A de Ribi. Levin *et al.* (J. Infect. Dis., 203, 188: 1336-44) usan VZV vivo atenuado para reforzar la respuesta inmune en individuos que se habían preparado con VZV vivo atenuado o con VZV inactivado.

En un aspecto, gE es un gE truncado que tiene la secuencia de la Figura 1 en el presente documento y como se divulga en Virus research, vol. 40, 1996 página 199 y siguientes. En lo sucesivo la referencia a gE incluye la referencia a gE truncado, a no ser que sea evidente otra cosa por el contexto. Otros antígenos adecuados incluyen, a modo de ejemplo, gB, gH, gC, gl, IE63 (por ejemplo véase, Huang *et al.* J. Virol. 1992, 66: 2664, Sharp *et al.* J. Inf. Dis. 1992, 165: 852, Debrus, J Virol. mayo de 1995; 69(5): 3240-5 y referencias en ellos), IE62 (por ejemplo véase Arvin *et al.* J. Immunol. 1991 146: 257, Sabella J Virol. diciembre de 1993; 67(12): 7673-6 y las referencias en ellos) ORF4 o ORF 10 (Arvin *et al.* Viral Immunol. 2002 15: 507).

La divulgación también contempla que se pueden usar combinaciones de antígenos con el VZV vivo atenuado o muerto y en un aspecto gE se puede incluir en cualquiera de tales combinaciones. Las combinaciones de gE con IE63 y gE con IE62 son otros ejemplos.

Los antígenos de VZV y derivados de antígenos de VZV se pueden poner a prueba para determinar la actividad inmunógena adecuada por el uso en los sistemas modelo como se describen en los Ejemplos de la presente solicitud, o por ensayos clínicos en seres humanos. Uno o más de los siguientes indicadores de actividad son adecuados para su consideración en la valoración de la actividad inmunógena:

- Respuestas de linfocitos T CD4 o CD8 incrementadas a VZV o derivados antigénicos.
- Elevación en anticuerpos específicos derivados de VZV o antígenos.
- producción potenciada de citocinas tales como interferón γ o IL-2 o TNF α .
- Expresión potenciada de CD40L en linfocitos T CD4 y CD8.
- Reducción en la incidencia de herpes zóster por debajo de la incidencia encontrada en la población general de

individuos de riesgo similar e igualmente gravedad de la enfermedad reducida y/o dolor asociado por debajo de la incidencia encontrada en la población general de individuos de riesgo similar.

Los incrementos o reducciones, tal como se han descrito antes, son adecuadamente estadísticamente significativos con respecto a controles apropiados, tales como un grupo no vacunado de edades similares.

- 5 En un aspecto el VZV vivo atenuado o el VZV muerto y el antígeno de VZV o los derivados antigénicos de VZV no interfieren de forma significativa unos con otros, tal que cuando se usan en combinación los dos componentes son todavía capaces de proporcionar una respuesta inmunógena a VZV. En un aspecto la respuesta es una respuesta inmunógena protectora, si se usan los dos componentes como una composición o si se usan en administración secuencial o en coadministración. Se apreciará que, no obstante, se toleran algunas interferencias, con la condición de que la respuesta inmune protectora general se mejore en cierto modo (incrementada en magnitud, porcentaje incrementado de pacientes que responden al tratamiento o respuestas antigénicas más amplias, por ejemplo) por encima de la de cualquiera de los componentes originales usados de forma individual.

- 15 La invención se refiere a la combinación del antígeno gE formulado según se define en las reivindicaciones y la cepa OKA, usados para la administración concomitante o secuencial, en cualquier orden. Donde la administración es concomitante luego los dos componentes se administran en diferentes sitios de inyección pero durante el mismo día, por ejemplo. En un aspecto se usan diferentes vías de administración para los dos componentes, en particular se usa administración subcutánea para la cepa del virus tal como OKA y administración intramuscular para el antígeno tal como gE formulado según se define en las reivindicaciones.

- 20 La presente divulgación también alcanza a cubrir, en todos los aspectos descritos, el uso de combinaciones de antígenos de VZV o derivados con una cepa de VZV atenuado viva o con VZV muerto. Combinaciones de antígenos adecuadas incluyen gE de VZV o derivado inmunógeno del mismo.

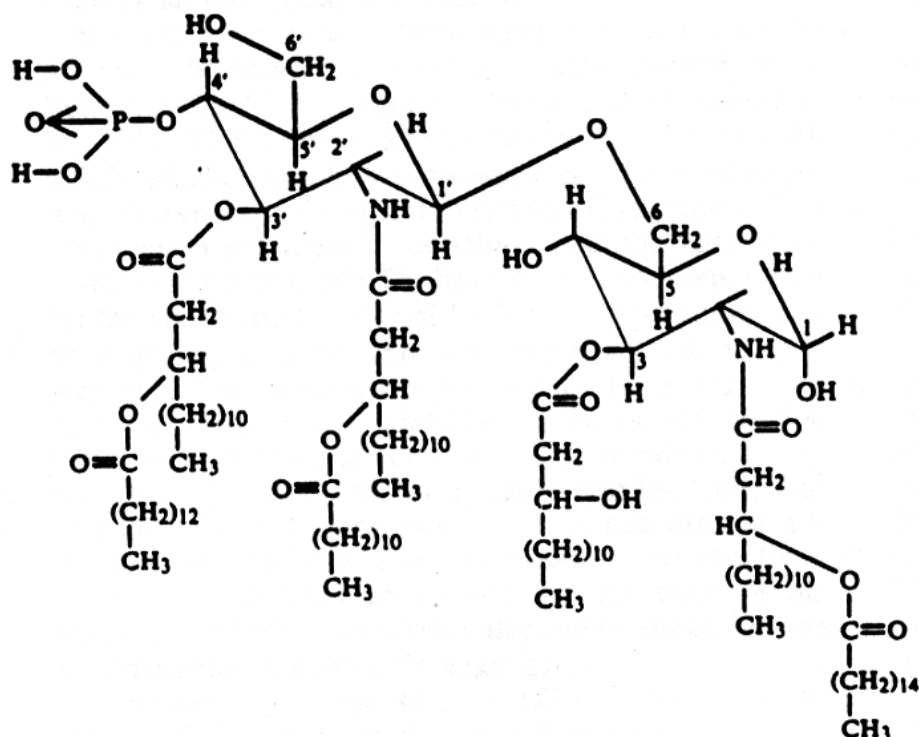
La composición combinada, o cualquiera o ambos de los componentes individuales puede comprender además un adyuvante o inmunoestimulante tal como pero no limitado a lípido A destoxificado de cualquier origen y derivados no tóxicos de lípido A, saponinas y otros reactivos, capaces de forma adecuada de estimular una respuesta tipo TH1.

- 25 En un aspecto la composición comprende un adyuvante capaz de estimular una respuesta tipo TH1.

Niveles elevados de citocinas tipo Th1 tienden a favorecer la inducción de respuestas inmunes mediadas por células a un antígeno dado, mientras que niveles elevados de citocinas tipo Th2 tienden a favorecer la inducción de respuestas inmunes humores al antígeno.

- 30 La distinción del tipo de respuesta inmune Th1 y Th2 no es absoluta. En realidad un individuo soportará una respuesta inmune que se describe como que es predominantemente Th1 o predominantemente Th2. Sin embargo, con frecuencia es conveniente considerar las familias de citocinas en términos de lo que se describe en clones de linfocitos T CD4 +ve murinos por Mosmann y Coffman (Mosmann, T.R. y Coffman, R.L. (1989) TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annual Review of Immunology*, 7, páginas 145-173). Tradicionalmente, las respuestas tipo Th1 se asocian con la producción de citocinas INF- γ y IL-2 por linfocitos T. Otras citocinas que se asocian directamente con frecuencia con la inducción de respuestas inmunes tipo Th1 no se producen por linfocitos T, tales como IL-12. Por el contrario, las respuestas tipo Th2 se asocian con la secreción de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10.

- 40 Sistemas adyuvantes adecuados que promueven una respuesta predominantemente Th1 incluyen monofosforil lípido A o uno de sus derivados, en particular monofosforil lípido A 3-des-O-acilado. Se conoce desde hace tiempo que el lipopolisacárido enterobacteriano (LPS) es un potente estimulante del sistema inmune, aunque su uso en adyuvantes se ha limitado por sus efectos tóxicos. Se ha descrito por Ribi *et al.* (1986, *Immunology and Immunopharmacology of bacterial endotoxins*, Plenum Publ. Corp., NY, páginas 407-419) un derivado no tóxico de LPS, monofosforil lípido A (MPL), producido por eliminación del grupo carbohidrato central y el fosfato de la glucosamina terminal reductora y tiene la siguiente estructura:



Una versión adicional destoxificada de MPL se origina de la retirada de la cadena acilo de la posición 3 de la estructura principal disacarídica y se denomina monofosforil lípido A 3-O-desacilado (3D-MPL). Ello se puede purificar y preparar por los procedimientos descritos en el documento GB 2122204B, cuya referencia también divulga la preparación de difosforil lípido A y sus variantes 3-O-desaciladas.

En un aspecto 3D-MPL está en la forma de una emulsión que tiene un tamaño de partículas pequeño menor que 0,2 μm de diámetro y su procedimiento de fabricación se divulga en el documento WO 94/21292. En el documento WO9843670A2 se han descrito formulaciones acuosas que comprenden monofosforil lípido A y un tensioactivo.

Los adyuvantes derivados del lipopolisacárido bacteriano que se formulan en las composiciones de la presente divulgación se pueden purificar y procesar a partir de fuentes bacterianas o, como alternativa pueden ser sintéticos. Por ejemplo, se describe monofosforil lípido A purificado en Ribi *et al.* 1986 (*supra*) y en los documentos GB 2220211 y US 4912094 se describen monofosforil o difosforil lípido A 3-O-desacilado derivado de *Salmonella sp.* Se han descrito otros lipopolisacáridos purificados y sintéticos (Hilgers *et al.*, 1986, *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, 79(4): 392-6; Hilgers *et al.*, 1987, *Immunology*, 60(1): 141-6; y documento EP 0 549 074 B1). En un aspecto el adyuvante de lipopolisacárido bacteriano es 3D-MPL.

Por consiguiente, los derivados de LPS que se pueden usar en la presente divulgación son los inmunoestimulantes que tienen una estructura similar a la de LPS o MPL o 3D-MPL. En otra realización los derivados de LPS pueden ser un monosacárido acilado, que es una sub-porción de la estructura anterior de MPL.

Se describen saponinas en: Lacaille-Dubois, M and Wagner H. (1996. A review of the biological and pharmacological activities of saponins. *Phytomedicine* volumen 2 páginas 363-386). Las saponinas son esteroides o glucósidos de triterpeno distribuidos extensamente en el reino vegetal y en el reino animal marino. Las saponinas destacan por formar soluciones coloidales en agua que forman espuma al agitarse y por precipitar colesterol. Cuando las saponinas están cerca de las membranas celulares crean estructuras porosas en la membrana que provocan que la membrana se rompa. La hemólisis de eritrocitos es un ejemplo de este fenómeno, que es una propiedad de ciertas, pero no de todas, las saponinas.

Las saponinas se conocen como adyuvantes en vacunas para la administración sistémica. La actividad adyuvante y hemolítica de saponinas individuales se ha estudiado extensamente en la técnica (Lacaille-Dubois and Wagner, *supra*). Por ejemplo, Quil A (derivado de la corteza del árbol de Sudamérica Quillaja Saponaria Molina) y fracciones del mismo, se describen en el documento US 5.057.540 y en "Saponins as vaccine adjuvants", Kensil, C. R., *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 1996, 12 (1-2): 1-55; y en el documento EP 0 362 279 B1. Estructuras en forma de partículas, denominadas Complejos Estimulantes Inmunes (ISCOMS), que comprenden fracciones de Quil A son hemolíticas y se han usado en la fabricación de vacunas (Morein, B., documentos EP 0 109 942 B1; WO 96/11711; WO 96/33739). Las saponinas hemolíticas QS21 y QS17 (fracciones purificadas por HPLC de Quil A) se han descrito como potentes adyuvantes sistémicos y el procedimiento de su producción se divulga en la patente de

Estados Unidos N.º: 5.057.540 y en el documento EP 0 362 279 B1. Otras saponinas que se han usado en estudios de vacunación sistémicos incluyen las derivadas de otras especies vegetales tales como *Gypsophila* y *Saponaria* (Bomford *et al.*, Vaccine, 10(9): 572-577, 1992).

5 Un sistema potenciado implica la combinación de un derivado de lípido A no tóxico y un derivado de saponina en particular la combinación de QS21 y 3D-MPL como se describe en el documento WO 94/00153, o una composición menos reactógena en la que el QS21 se inactiva con colesterol como se divulga en el documento WO 96/33739. En un aspecto la combinación de QS21 con 3D MPL se usa en la presente invención.

El adyuvante para su uso en la invención comprende QS21 y una formulación liposomal que comprende colesterol y 3D MPL.

10 Una formulación adyuvante particularmente potente que implica QS21 y 3D-MPL en una emulsión de aceite en agua se describe en el documento WO 95/17210 y también es adecuada para su uso de acuerdo con la divulgación.

Por consiguiente en un aspecto de la divulgación se proporciona una composición que comprende un antígeno de VZV o derivado coadyuvado con lípido A destoxificado o un derivado de lípido A no tóxico. En un aspecto la composición está coadyuvada con un monofosforil lípido A o uno de sus derivados.

15 En un aspecto la composición comprende además una saponina, que en un aspecto es QS21 y en otro aspecto es QS21 inactivada con colesterol como se describe en el documento WO 96/33739.

La composición inmunógena divulgada comprende opcionalmente una emulsión de aceite en agua, que se puede usar en combinación con otros adyuvantes tales como QS21 y/o 3D MPL como se ha descrito antes. Formulaciones adyuvantes que comprenden una emulsión de aceite en agua se describen en los documentos WO9911241 y WO9912565.

20 Una elección de adyuvante alternativa es un dinucleótido CpG no metilado ("CpG"). CpG es una abreviatura de los motivos dinucleotídicos citosina-guanosina presentes en el ácido nucleico. Los oligonucleótidos CpG se divulgan en los documentos WO 96/02555 y EP 468520.

25 En un aspecto se usa con gE, o con derivado inmunógeno del mismo, una combinación de cualesquiera de los adyuvantes descritos en el presente documento (QS21 o QS21 inactivado con colesterol + 3DMPL, opcionalmente con una emulsión de aceite en agua), usada en administración concomitante o secuencial con un VZV atenuado vivo atenuado o con un VZV por completo inactivado.

La presente divulgación también proporciona un procedimiento para producir un kit adecuado para inducir una respuesta inmune contra herpes zóster, comprendiendo el procedimiento mezclar una preparación antigénica de VZV de la presente invención junto con un adyuvante o combinación de adyuvantes y combinarlo en un kit con un VZV atenuado vivo.

La cantidad de antígeno de VZV se selecciona como una cantidad que induce una respuesta inmunoprotectora sin efectos secundarios adversos, significativos en vacunas típicas. Tal cantidad variará dependiendo de qué inmunógeno específico se emplea y de cómo se presente. Por lo general, se espera que cada dosis comprenda 1 - 1000 µg de proteína, tal como 2 - 100 µg, o 5 - 60 µg. Donde se usa gE después en un aspecto se pueden usar 25 - 100 µg de gE en seres humanos, tal como 40-100 µg de gE para uso humano, en un aspecto aproximadamente 25 µg, aproximadamente 50 µg o aproximadamente 100 µg de gE, de forma adecuada 25 µg, 50 µg o 100 µg de gE. Para la cepa OKA, por ejemplo, una dosis adecuada es 500 - 50000 ufc/0,5 ml, tal como 2000 - 6000 ufc/0,5 ml, siendo una dosis adecuada de la cepa OKA Varilrix de GSK por ejemplo 6000-25.000 por dosis, por ejemplo 10.000 ufc/dosis. Se pueden emplear dosis más altas tales como 30.000 ufc, 40.000 ufc, 50.000 ufc, 60.000 ufc, 70.000 ufc, 80.000 ufc, 90.000 ufc o incluso 100.000 ufc.

Una cantidad óptima para una vacuna particular se puede determinar por estudios estándar que implican observación de respuestas inmunes apropiadas en sujetos. Después de una vacunación inicial, los sujetos pueden recibir una o varias inmunizaciones de refuerzo separadas adecuadamente.

45 La(s) composición(es) de la presente divulgación se puede(n) formular para cualquier forma apropiada de administración, incluyendo por ejemplo, la administración tópica, oral, nasal, mucosal, intravenosa, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea e intramuscular. La administración de la cepa OKA es, en un aspecto, por medio de administración subcutánea.

La composición inmunógena de la presente divulgación se puede usar en una composición de vacuna, opcionalmente en combinación con un adyuvante y/o (otro) vehículo adecuado.

El antígeno de VZV y el VZV atenuado para su uso de acuerdo con la presente invención se pueden usar juntos en una composición para provocar una respuesta inmune a VZV, o por separado - bien de forma concomitante o bien de forma secuencial en una pauta de inmunización de refuerzo. Para administración concomitante o secuencial los componentes de la vacuna se pueden usar en cualquier orden. En una realización, la administración de VZV

atenuado vivo o VZV inactivado por completo va seguida por un antígeno de VZV o uno de sus derivados inmunógenos. En otra realización la administración de un antígeno de VZV o uno de sus derivados inmunógenos va seguida por la administración de VZV atenuado vivo o VZV inactivado por completo.

- 5 Se divulga además un procedimiento para evitar y/o reducir la gravedad de herpes zóster y/o neuralgia postherpética que comprende administrar a un individuo que tiene riesgo de herpes zóster una composición inmunógena que comprende un VZV atenuado vivo y un antígeno de VZV.

En un aspecto adicional la divulgación se refiere a un procedimiento para evitar y/o reducir la gravedad de herpes zóster y/o neuralgia postherpética que comprende la administración secuencial o concomitante a un individuo que tiene riesgo de herpes zóster de un VZV atenuado vivo y un antígeno de VZV.

- 10 En un aspecto la divulgación se refiere a una pauta de inmunización de preparación y refuerzo en la que un antígeno de VZV, en un aspecto un antígeno con adyuvante, se administra primero, después de lo que el sistema inmune se refuerza con la administración de un VZV atenuado.

- 15 Una pauta de inmunización de refuerzo en seres humanos comprende, en un aspecto, inmunizar con 25 – 100 µg de gE, en un aspecto 40 – 100 µg de gE, tal como 50 o aproximadamente 50 µg de gE, o con un derivado inmunógeno del mismo, coadyuvado con QS21 (por ejemplo QS21 inactivado con colesterol como se describe antes) y 3D-MPL y reforzar con la cepa OKA de VZV.

Donde se usan pautas de inmunización de refuerzo, o donde se usan pautas de vacunación múltiple, después se pueden emplear 2, 3, 4 o más inmunizaciones. Pautas adecuadas de administración para inmunización de preparación y refuerzo incluyen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses entre inmunizaciones individuales.

- 20 Un calendario de inmunización de refuerzo comprende, en un aspecto, la administración de un antígeno de VZV o de un derivado inmunógeno del mismo, de forma adecuada un antígeno de VZV o derivado con adyuvante, a 0 meses y reforzar con un VZV atenuado vivo a 2M.

En un calendario de administración alternativo hay administración concomitante de ambos componentes individuales (antígeno de VZV o derivado y VZV atenuado vivo) tanto a los 0 como a los 2 meses.

- 25 En aún una realización adicional la invención se refiere a un kit que comprende un VZV atenuado vivo y un antígeno de VZV como se define en las reivindicaciones.

La divulgación también se refiere a un procedimiento para la fabricación de una composición inmunógena, comprendiendo el procedimiento combinar un VZV atenuado vivo/inactivado completo y un antígeno de VZV.

- 30 La divulgación se refiere adicionalmente al uso de una cepa de VZV atenuado vivo en la preparación de una vacuna de combinación con un antígeno de VZV para la prevención de herpes zóster y al uso de un antígeno de VZV en la preparación de una vacuna de combinación con una cepa de VZV atenuado vivo para la prevención de herpes zóster.

- 35 En un segundo aspecto de la divulgación se puede usar un antígeno gE, o derivado inmunógeno o fragmento inmunógeno del mismo con un adyuvante para proporcionar una composición inmunógena o vacuna. Es decir, el antígeno gE o un derivado inmunógeno o fragmento inmunógeno del mismo se puede usar en un calendario de vacunación en ausencia de una cepa atenuada viva o cepa inactivada por completo.

Así el segundo aspecto de la divulgación se refiere a una composición inmunógena o vacuna que comprende gE o un derivado inmunógeno o fragmento inmunógeno del mismo en combinación con un adyuvante TH1.

- 40 La divulgación también se refiere particularmente al uso de una composición que comprende gE o un derivado inmunógeno o fragmento inmunógeno del mismo en combinación con un adyuvante TH-1, en la preparación de un medicamento para la prevención o alivio de la reactivación de herpes zóster y/o neuralgia postherpética.

- 45 El término “derivado inmunógeno” con respecto a gE es como se ha descrito antes, junto con procedimientos para obtener tales derivados tales como fragmentos de gE. Fragmentos inmunógenos como se describen en el presente documento son derivados inmunógenos que retienen la capacidad de inducir una respuesta inmune frente a VZV después de la administración a un ser humano.

En un aspecto de la divulgación, se usa un gE truncado en el que gE tiene un truncamiento en el extremo C terminal.

En un aspecto el truncamiento elimina desde el 4 a 20 por ciento de los residuos aminoácidos totales en el extremo carboxilo terminal.

- 50 En un aspecto el gE carece de la región de unión carboxiterminal (adecuadamente aproximadamente los aminoácidos 547- 623 de la secuencia de tipo silvestre).

En un aspecto el gE es un gE truncado que tiene la secuencia de la figura 1 en el presente documento de la

presente memoria y según se divulga en *Virus research*, (Haumont *et al.* Vol. 40, 1996 páginas 199 – 204).

De ahora en adelante la referencia a gE incluye la referencia a gE truncado, u otros fragmentos o derivados de gE, a menos que sea evidente por el contexto otra cosa.

En otro aspecto la composición comprende gE de longitud completa.

- 5 En otro aspecto el gE o derivado o fragmento del mismo está liofilizado. En otro aspecto el gE o derivado o fragmento del mismo se reconstituye en una solución que contiene un adyuvante (tal como un adyuvante que contiene QS21, colesterol y 3D MPL) antes de su administración.

- 10 En un aspecto la composición o vacuna comprende gE y un adyuvante de TH-1 y no comprende un antígeno de IE63 o porción del mismo. En un aspecto la composición o vacuna comprende gE y un adyuvante de TH-1 y no comprende ningún otro antígeno de VZV. En un aspecto la composición o vacuna comprende gE y un adyuvante de TH-1 y no comprende ningún otro antígeno vírico.

En un aspecto el gE o fragmento inmunógeno del mismo no está en la forma de una proteína de fusión.

En un aspecto la composición o vacuna consiste esencialmente en QS21, un antígeno gE de VZV truncado y liposomas que comprenden colesterol y 3D-MPL.

- 15 En un aspecto la composición o vacuna consiste en 3D-MPL, QS21, un antígeno gE de VZV truncado, liposomas que comprenden colesterol y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición se puede usar en la preparación de un medicamento para la prevención o alivio de la reactivación de herpes zóster y/o neuralgia postherpética.

- 20 La composición o vacuna se usa de forma adecuada en la población de personas de 50 años o más mayores. De forma adecuada la población es la población de los mayores de 55, 60, 65, 70, 75, 80, o mayores de 80. De forma adecuada, la población tiene de 50 a 70 años.

En un aspecto la población de individuos son aquellos que han pasado varicela o que han tenido una vacuna de varicela viva.

- 25 Así la divulgación se refiere al uso de una composición según se describe antes en la preparación de un medicamento para la prevención o alivio de la reactivación de herpes zóster y/o neuralgia postherpética en una población de gente de 50 o más años.

La divulgación se refiere también así a un procedimiento para la prevención o alivio de la reactivación de herpes zóster y/o neuralgia postherpética, comprendiendo el procedimiento administrar a un individuo en necesidad de la misma una composición como se divulga.

- 30 En un aspecto la composición de la invención se usa en aquellos individuos en quienes no se ha reactivado el virus de varicela zóster.

La composición se puede usar en las dosis y vías de administración que se han descrito antes para el primer aspecto de la divulgación. De forma específica la cantidad de antígeno gE se selecciona como una cantidad que induce una respuesta inmunoprotectora sin los efectos secundarios adversos, significativos en las vacunas típicas.

- 35 Dicha cantidad variará dependiendo del inmunógeno específico que se emplea y de cómo se presente. Por lo general, se espera que cada dosis comprenda 1-1000 µg de proteína, tal como 2-100 µg, o 5-60 µg. Cuando se usa gE después se usan adecuadamente 25 – 100 µg de gE, en un aspecto 40 – 100 µg de gE, tal como aproximadamente 25 µg, 50 µg o aproximadamente 100 µg de gE, de forma adecuada 25 µg, 50 µg o 100 µg de gE. Se puede determinar una cantidad óptima para una vacuna particular por estudios estándar que implican la observación de respuestas inmunes apropiadas en sujetos. Tras una vacunación inicial, los sujetos pueden recibir una o varias inmunizaciones de refuerzo separadas de forma adecuada.

En un aspecto la composición o vacuna de gE y adyuvante se usa en una pauta de administración de una dosis. En un aspecto la composición o vacuna de gE y adyuvante se usa en una pauta de administración de dos dosis.

- 45 En un aspecto la composición o vacuna de la invención se usa en una pauta de administración de dos dosis con un intervalo de 2 meses entre dosis.

En un aspecto el adyuvante TH-1 es cualquier adyuvante identificado antes para el primer aspecto de la divulgación. En particular, se puede usar una combinación de 3D MPL y QS21, por ejemplo como se divulga en el documento WO94/00153, o una composición menos reactógena en la que QS21 está inactivado con colesterol como se divulga en los documentos WO 96/33739 y US6846489. Un adyuvante alternativo comprende QS21 y 3D-MPL en una emulsión de aceite en agua como se describe en el documento WO 95/17210.

- 50 En un aspecto, una formulación comprende un truncamiento del extremo C terminal del antígeno gE de VZV, por

ejemplo el que se da en la Figura 1, en combinación con 3D MPL y QS21.

En otro aspecto la divulgación se refiere a un kit que comprende, como componentes separados, un adyuvante TH-1 y un antígeno gE o fragmento inmunógeno del mismo, como se describe antes, adecuado para la preparación extemporánea de una composición de vacuna. En un aspecto ambos componentes son líquidos. En un aspecto un componente está liofilizado y es adecuado para la reconstitución con el otro componente. En un aspecto el kit comprende un antígeno gE que tiene la secuencia de la figura 1 y un adyuvante que comprende QS21 y liposomas que comprenden colesterol y 3D MPL.

La preparación de la vacuna se describe de forma general en *New Trends and Developments in Vaccines*, Voller *et al.* (eds), University Park Press, Baltimore, Maryland, 1978.

Aspectos de la presente invención incluyen:

A Una composición inmunógena que comprende un antígeno de VZV o uno de sus derivados inmunógenos en combinación con un VZV atenuado vivo o VZV inactivado por completo.

B Un procedimiento de prevención y/o reducción de la gravedad de herpes zóster y/o neuralgia postherpética (PHN) que comprende administrar a un individuo una composición inmunógena que comprende un antígeno de VZV o uno de sus derivados inmunógenos en combinación con un VZV atenuado vivo o VZV inactivado por completo.

C Un procedimiento de prevención y/o reducción de la gravedad de herpes zóster y/o neuralgia postherpética, comprendiendo el procedimiento la administración secuencial o concomitante a un individuo de un antígeno de VZV o derivado inmunógeno del mismo y un VZV atenuado vivo o VZV inactivado por completo.

D Un procedimiento según el párrafo C en el que un antígeno de VZV se administra antes que el VZV atenuado vivo.

E Un procedimiento según el párrafo C en el que un antígeno de VZV se administra después que el VZV atenuado vivo.

F Un procedimiento según el párrafo C en el que un antígeno de VZV se administra de forma concomitante con el VZV atenuado vivo, preferiblemente con cada componente en un brazo diferente de un paciente.

G Un kit que comprende un VZV atenuado vivo o VZV inactivado por completo y por separado, un antígeno de VZV o derivado inmunógeno del mismo, los componentes adecuados para administración concomitante o secuencial, o para mezclar como una composición única antes de la administración.

H Un procedimiento para la fabricación de una composición inmunógena, comprendiendo el procedimiento combinar un VZV atenuado vivo o VZV inactivado por completo con un antígeno de VZV o uno de sus derivados inmunógenos.

I Uso de una cepa de VZV atenuado vivo en la preparación de una composición inmunógena para evitar y/o reducir la gravedad de herpes zóster y/o neuralgia postherpética, en el que la cepa de VZV atenuado vivo se usa en combinación con un antígeno de VZV o derivado inmunógeno del mismo.

J Uso de una cepa de VZV inactivado por completo en la preparación de una composición inmunógena para evitar y/o reducir la gravedad de herpes zóster y/o neuralgia postherpética, en el que la cepa de VZV inactivado por completo se usa en combinación con un antígeno de VZV o derivado inmunógeno del mismo.

K Uso de un antígeno de VZV o derivado inmunógeno del mismo en la preparación de una composición inmunógena para evitar y/o reducir la gravedad de herpes zóster y/o neuralgia postherpética, en el que el antígeno de VZV se usa en combinación con una cepa de VZV atenuado vivo o una cepa de VZV inactivado por completo.

L Uso según cualquiera de los párrafos I-K en el que el antígeno o su derivado se administra en un enfoque de inmunización de refuerzo antes de la cepa de VZV.

M Uso según cualquiera de los párrafos I-K en el que el antígeno o su derivado se administra en un enfoque de inmunización de refuerzo después de la cepa de VZV.

N Uso según cualquiera de los párrafos I-K en el que el antígeno o su derivado se administra de forma concomitante con la cepa de VZV.

O Uso según cualquiera de los párrafos I-K en el que el antígeno o su derivado se administra mezclado con la cepa de VZV.

P Un uso, procedimiento, kit, o composición según cualquiera de los párrafos anteriores en los que la cepa de VZV atenuado vivo es la cepa OKA.

Q Un uso, procedimiento, kit, composición según cualquiera de los párrafos anteriores en los que el antígeno

de VZV es antígeno gE o derivado inmunógeno del mismo.

R Un uso, procedimiento, kit, composición o vacuna según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en los que el antígeno de VZV se administra con un adyuvante capaz de estimular una respuesta tipo TH1.

La presente invención se ilustra por los siguientes Ejemplos, no limitantes.

5 Ejemplo 1

Se pueden establecer tres grupos experimentales para estudiar la invención:

		Pauta de administración
1	50 µg gE + adyuvante AS1 (MPL®/QS21)	0, 2 meses
2	cepa OKA (Varilrix™) ~10.000 ufc/dosis	0, 2 meses
3	Administración concomitante de 50 µg de gE + grupo AS1 (como en 1) con Varilrix™ (como en 2)	0, 2 meses

MPL® = 3D-MPL

El gE usado puede ser gE truncado, como se divulga en la Figura 1.

Varilrix™ es una cepa OKA disponible comercialmente.

10 Se pueden seleccionar voluntarios humanos (por ejemplo, 50 por grupo – saludables, de edades comprendidas entre 50 y 70 años) para vacunarse según el protocolo anterior y se pueden valorar los resultados midiendo tanto la inmunidad mediada por células como las respuestas de anticuerpos, por ejemplo por tinción intracelular (ICS, Roederer *et al.* 2004 Clin. Immunol. 110: 199) o técnicas ELISA respectivamente, siendo estas bien conocidas en la técnica.

15 La inmunidad mediada por células específica se puede evaluar, por ejemplo, por incubación *in vitro* de PBMC de pacientes con extractos del virus de la varicela zóster así como antígenos de VZV o péptidos gE específicos, IE63 y IE62. El análisis se puede realizar a nivel de, por ejemplo:

a Linfoproliferación (datos expresados como Índice de estimulación [SI]): media geométrica, número de veces que aumenta la media geométrica y % de pacientes que responden

20 b Análisis de la expresión de IFNγ o IL2 o TNFα, o CD 40L por linfocitos CD4 y CD8 por ICS (tinción de citocinas intracelular): media geométrica, número de veces que aumenta la media geométrica y % de pacientes que responden

La eficacia se puede valorar buscando un aumento significativo en la CMI y/o respuesta de anticuerpos en comparación con los niveles previos a la vacunación.

25 La eficacia de otros antígenos o enfoques se puede valorar usando estas o similares técnicas y comparando los niveles anteriores a la vacunación con los niveles después de la vacunación.

Ejemplo 2

Se llevó a cabo el experimento del Ejemplo 1 en voluntarios humanos de diferentes edades como sigue:

Grupo A	gE AS1 en adultos de 18-30 años
Grupo B	gE administrado concomitantemente con la cepa de OKA de Varilrix en adultos de 18-30 años
30 Grupo C	Cepa OKA de Varilrix sola en adultos de 50-70 años
Grupo D	gE AS1 en adultos de 50-70 años
Grupo E	gE administrado concomitantemente con la cepa de OKA de Varilrix en adultos de 50-70 años

El calendario de vacunación fue como sigue:

Grupo	Edad (Años)	N	Vac 1 (Mes 0)	Vac 2 (Mes 2)
A	18-30	10	gE-AS1	gE-AS1

(continuación)

Grupo	Edad (Años)	N	Vac 1 (Mes 0)	Vac 2 (Mes 2)
B	18-30	10	gE-AS1 + Varilrix™	gE-AS1 + Varilrix™
C	50-70	45	Varilrix™	Varilrix™
D	50-70	45	gE-AS1	gE-AS1
E	50-70	45	gE-AS1 + Varilrix™	gE-AS1 + Varilrix™

El adyuvante AS1 comprende 3D MPL y QS21 en una forma inactivada con colesterol y se preparó como se describe en el documento WO9633739, incorporado en el presente documento como referencia. En particular el adyuvante AS1 se preparó esencialmente como en el Ejemplo 1.1 del documento WO9633739. El adyuvante comprende: liposomas, que a su vez comprenden dioleil fosfatidilcolina (DOPC), colesterol y 3D MPL [en una cantidad de 1000 µg de DOPC, 250 µg de colesterol y 50 µg de 3D MPL, siendo cada valor aproximado por dosis de vacuna], QS21 [50 µg/dosis], PBS y agua hasta un volumen de 0,5 ml.

En el proceso de producción de liposomas que contienen MPL la DOPC (dioleil fosfatidilcolina), colesterol y MPL se disuelven en etanol. Se forma una película lipídica por evaporación del disolvente al vacío. Se añade solución salina tamponada con fosfato o PBS (Na₂HPO₄ 9 mM, KH₂PO₄ 41 mM, NaCl 100 mM) a pH 6,1 y la mezcla se somete a una homogeneización previa, seguida de microfluidización a 103,4 x 10⁶ Pa (15.000 psi) (20 ciclos). Esto conduce a la producción de liposomas que se filtraron de forma estéril a través de una membrana de 0,22 µm en un área aséptica (clase 100). El producto estéril se distribuye después en recipientes de vidrio estériles y se almacena en una sala fría (+2 a +8°C).

De este modo los liposomas producidos contienen MPL en la membrana (el "MPL en" realización del documento WO9633739).

El gE truncado de la Figura 1 se expresó en células CHO K1 usando técnicas estándar y se purificó usando, en orden, cromatografía de intercambio aniónico, cromatografía de interacción hidrófoba, cromatografía de intercambio iónico, diafiltración y nanofiltración, seguido por esterilización a través de un filtro de 0,22 µm.

En particular, se usaron las siguientes etapas en la purificación de gE.

Primera etapa: cromatografía de intercambio aniónico

El sobrenadante del cultivo que contiene el gE (aproximadamente 30 mg/l) se purifica, bien directamente después de la clarificación de la suspensión celular o bien después de descongelar a 4°C. Después de transferir a un recipiente Carboy de 20 litros, se ajusta el pH del sobrenadante a 6.

La etapa de captura tiene lugar a temperatura ambiente en una columna de cromatografía que contiene una resina Q Sepharose XL.

Después de higienización con hidróxido sódico, la columna se acondiciona en tampón de captura (piperazina 20 mM, pH 6). Después se carga el líquido sobrenadante en la columna y se lava la columna con tampón de equilibrado y una solución de piperazina 20 mM + NaCl 150 mM pH 6.

La fracción que contiene el gE se eluye después con una solución de piperazina 20 mM + NaCl 250 mM a pH 6.

Segunda etapa: cromatografía de interacción hidrófoba

Esta etapa de cromatografía tiene lugar a temperatura ambiente en una resina Toyopearl butil-650 M (Tosoh Biosep).

La fracción eluida con piperazina 20 mM + NaCl 250 mM en la etapa con Q Sepharose XL se prepara hasta 1 M en sulfato amónico y se ajusta hasta pH 7,5.

Después de higienización con hidróxido sódico y antes de cargar esta fracción, se acondiciona la columna en tampón de captura (KH₂PO₄ 50 mM + sulfato amónico 1M pH 7,5). Después de cargar, se lava la columna con tampón KH₂PO₄ 50 mM + (NH₄)₂SO₄ 100 mM pH 7,5. El gE se eluye con el tampón KH₂PO₄ 50 mM + (NH₄)₂SO₄ 25 mM pH 7,5.

Tercera etapa: cromatografía de afinidad en ion metálico inmovilizado

Esta etapa de cromatografía tiene lugar a temperatura ambiente en una resina Chelating Sepharose Fast Flow. Esta resina se satura en ion metálico (Ni) mediante la aplicación de una solución de sulfato de níquel (1%) y los iones no ligados en exceso (Ni), se eliminan por lavado. La fracción eluida de gE en KH₂PO₄ 50 mM + (NH₄)₂SO₄ 25 mM pH

7,5 en la fase hidrófoba se lleva hasta NaCl 0,5 M y se ajusta a pH 7,5.

Después de higienización, la columna se equilibra en el tampón de captura (KH_2PO_4 50 mM + NaCl 0,5 M pH 7,5). La solución de gE se carga en la columna, que se lava después con una solución de KH_2PO_4 50 mM + NaCl 0,5 M pH 5,6. El gE se eluye luego con un tampón de acetato sódico 50 mM + NaCl 0,5 M pH 5 y se neutraliza con una solución de Tris 1M pH 9,5.

Cuarta etapa: diafiltración

El intercambio de tampón y la eliminación de sales de la fracción de gE eluida a pH 5 en la etapa anterior se llevan a cabo por ultrafiltración tangencial. Esta etapa se lleva a cabo enteramente a +4°C.

La ultrafiltración se ejecuta por el sistema Proflux M12 de Millipore, dotado de una membrana Pellicon2 Mini de 10 kDa de celulosa regenerada (n.º de catálogo: P2C010C01) de peso molecular nominal límite y un área de la superficie de 0,1 m² colocada en un soporte de minicartucho Pellicon2 (catálogo: XX42PMINI).

Después de aclarar con agua e higienizar con hidróxido sódico, se aclara todo el sistema con membrana con 2 litros de tampón PBS modificado (= $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 8,1 mM, KH_2PO_4 1,47 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,68 mM pH 7,2) y luego se equilibra con 2 litros del mismo tampón hasta que se alcanza un valor de pH de 7,2 en el filtrado.

La medida de la permeabilidad de la membrana se verifica. El ensayo de integridad en la membrana se lleva a cabo colocando el sistema a presión de hasta 1×10^5 Pa (1 bar) antes y al finalizar la etapa de diafiltración. Si se usa esta membrana dos veces con un intervalo de una semana, se ensayará la integridad 3 veces (una vez antes de cada ultrafiltración y una vez después de la segunda filtración). Se considera que la membrana está intacta si la caída de presión registrada durante 5 minutos es menor que $0,1 \times 10^5$ Pa (0,1 bar).

La concentración de la fracción de gE eluida a pH 5 en la etapa de afinidad se evalúa midiendo la densidad óptica a 280 nm. La correlación entre la absorbancia a 280 nm y la concentración de proteína del gE por microBCA se fija a $\text{DO}_{280} = 1,75$ mg/ml.

La solución que contiene gE se diafiltra frente a 10 volúmenes de tampón PBS modificado (= $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 8,1 mM, KH_2PO_4 1,47 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,68 mM pH 7,2). Las condiciones de presión se fijan de tal modo que el período de diafiltración es aproximadamente de 1½-2 horas (flujo filtrado aproximadamente 60 ml/min). El residuo de diafiltración se recupera después y en base a la DO_{280} basal se aclara la membrana con PBS modificado para dar una concentración final aproximada de 0,4 mg/ml.

Quinta etapa: nanofiltración

Esta siguiente etapa hace posible eliminar virus con un diámetro mayor que 15 nm por retención. La etapa se lleva a cabo enteramente a +4°C.

La nanofiltración se lleva a cabo en un filtro PLANOVA 15N (tamaño medio de poros 15 nm; área de la superficie de filtración 0,12 m² (ASAHI catálogo: 15NZ-120)). A una presión constante de $0,45 \times 10^5$ Pa, se filtra la solución de gE en la membrana y se recupera en el otro lado con los virus eliminados.

Los conductos y soporte (columna XK50) se higienizan durante 2 horas con una solución de NaOH 0,5 M. Luego se aclara todo y se neutraliza con el tampón PBS modificado (mismo tampón que para la diafiltración) hasta que se consigue un valor de pH de 7,2.

Después de fijar el nanofiltro PLANOVA 15N (lado de alimentación) bajo la carcasa, el filtro se aclara y equilibra con una solución de PBS modificada.

El residuo de diafiltración que contiene la solución de gE se filtra previamente primero a través de un filtro de 0,22 µm (mini kleenpak OU Acropak20, dependiendo del volumen a filtrar) antes de ser sometido a nanofiltración a una presión constante de $0,45 \times 10^5$ Pa (0,45 bar) en el PLANOVA 15N.

Al finalizar la nanofiltración, se aclara el filtro con un volumen suficiente de PBS modificada para dar una concentración final de la masa de aproximadamente 0,3 mg/ml.

Para finalizar, la membrana se lava con 50 ml de PBS modificada. La solución se recupera a través de la salida de residuo.

Los ensayos de integridad en la membrana PLANOVA 15N se llevan a cabo a continuación como sigue:

- el primer ensayo consiste en poner la membrana a presión ($9,8 \times 10^4$ Pa (1,0 kg/cm²)) y observar la formación de burbujas de aire. Este ensayo detecta cualesquiera divisiones grandes.

- el segundo ensayo: la eliminación de partículas de oro (PARTICORPLANOVA-QCVAL4) verifica la estructura de la membrana (buena distribución de poros grandes y capilares).

Composición de vacuna

El componente gE de la vacuna comprende 50 µg de gE y los excipientes cloruro sódico, cloruro potásico, fosfato monopotásico, fosfato disódico y agua para inyección así como el adyuvante AS1. La función de las sales inorgánicas es garantizar isotonicidad y el pH fisiológico.

- 5 En un recipiente de vidrio estéril, se mezclaron agua para inyección, solución salina tamponada con fosfato concentrada y antígeno gE con el fin de alcanzar la concentración de ingredientes como sigue:

Ingredientes	Cuantitativo (por dosis)
gE	50 µg
Cloruro sódico (NaCl)	1603 µg
Fosfato disódico (NaH ₂ PO ₄)	288 µg
Fosfato monopotásico (KH ₂ PO ₄)	40 µg
Cloruro potásico (KCl)	40 µg
Agua para inyección	c.s. para 0,2 ml

La solución se mezcla durante 30 a 40 minutos. Se comprueba el pH y se ajusta a $7,2 \pm 0,1$ con HCl o NaCl o lo apropiado y se agita durante otros 10 minutos.

- 10 La masa final se almacenó en frascos de polipropileno a -20°C y se transfirió a GSK Bio para el llenado. La vacuna se llena en viales de vidrio siliconizados de 3 ml, estériles, (0,25 ml/vial) que se cierran con tapones de caucho de clorobutilo grises y se sellan con un precinto de aluminio con una parte central desprendible. Los viales inspeccionados aprobados se almacenan después a -20°C.

Administración de la vacuna

- 15 La vacuna gE-AS1 para administración se obtuvo mezclando la preparación de antígeno líquida con el adyuvante AS1 líquido inmediatamente antes de la inyección (un máximo de una hora antes de la inyección). La OKA (Varilrix™) era un lote disponible comercialmente preparado de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Las formulaciones de vacuna fueron como sigue:

Vacuna	gE
Formulación	50 µg de antígeno de VZV (gE) en un volumen de 0,2 ml AS1 en un volumen de 0,5 ml
20 Presentación	Vial de vidrio que contiene gE líquido
Volumen total de dosis*	0,7 ml (después de la reconstitución)
Vacuna	Varilrix con diluyente

- | | |
|----------------------------|---|
| Formulación | Aproximadamente $10^{4,0}$ ufc/dosis 0/5 ml de volumen |
| Presentación | Vial de vidrio que contiene la vacuna liofilizada para reconstitución |
| 25 Volumen total de dosis* | 0,5 ml |

El componente gE AS1 se administró por inyección intramuscular.

El componente Varilrix se administró por inyección subcutánea.

Análisis de los resultados

- 30 El protocolo de ensayo clínico, presentado en la preparación para el ensayo clínico, describe los tipos de estudios que se llevaron a cabo en el ensayo, como sigue:

a Linfoproliferación (datos expresados como Índice de estimulación [SI]): media geométrica, número de veces que aumenta la media geométrica y % de pacientes que responden después de la estimulación por lisado de VZV.

- 35 b respuesta de IFN gamma y/o IL2, TNF alfa, CD40L, CD4 y CD8 por ICS (tinción intracelular): media geométrica, número de veces que aumenta la media geométrica y % de pacientes que responden después de la estimulación por lisado de VZV y péptidos gE, IE62 y IE63.

Linfoproliferación

Los linfocitos específicos de antígeno de sangre periférica se pueden re-estimular *in vitro* para proliferar si se incuban con su antígeno correspondiente. Por consiguiente, la cantidad de linfocitos específicos del antígeno se puede estimar por recuento de ensayo de incorporación de timidina tritiada. En el presente estudio, se usará antígeno o péptido de VZV derivado de proteínas de VZV como antígeno para reestimar linfocitos específicos de VZV. Los resultados se expresarán como un índice de estimulación (SI) que corresponde a la relación entre la linfoproliferación específica del antígeno y la inicial.

Citometría de flujo de citocinas (CFC)

Se pueden reestimar linfocitos T CD4 y CD8 específicos del antígeno de sangre periférica *in vitro* para expresar CD40L, IL-2, TNF alfa e IFN gamma si se incuban con su antígeno correspondiente. Por consiguiente, se pueden enumerar linfocitos T CD4 y CD8 específicos del antígeno por citometría de flujo seguida por marcado por inmunofluorescencia convencional del fenotipo celular así como por la producción de citocinas intracelulares. En el presente estudio, antígeno o péptido de VZV derivado de proteínas de VZV se usará como antígeno para reestimar linfocitos T específicos de VZV. Los resultados se expresarán como una frecuencia de linfocitos T CD4 o CD8 positivos a citocina(s) en la subpoblación de linfocitos T CD4 o CD8.

Anticuerpo específico (anti-VZV y anti-gE)

Los niveles de anticuerpos frente a VZV y gE se medirán usando ensayos ELISA clásicos.

Los resultados del experimento se muestran en forma tabulada. Las Figuras 2 a 6 presentan resultados en forma gráfica para respuestas de anticuerpos (Figura 2-4, véase las tablas 1.1 a - c) y respuestas de CMI (Figuras 5 y 6 – véase la tabla C1/prueba “CD4 all doubles” con antígeno gE o Varilrix, valores medianos).

Respuesta inmune humoral

Tabla I.1a Tasas de seropositividad y GMT para anticuerpos IGG de VZV (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Tabla I.1b Tasas de seropositividad y GMT para anticuerpos gE de VZV (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Tabla I.1c Tasas de seropositividad y GMT para anticuerpos IFA (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Tabla I.2b Tasas de seroconversión para título de anticuerpo gE en cada momento después de la vacunación (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Tabla I.3a Respuesta de la vacuna para título de anticuerpo de VZV en cada momento después de la vacunación (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Tabla I.3b Respuesta de la vacuna para título de anticuerpos gE en cada momento después de la vacunación (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Tabla I.3c Respuesta de la vacuna para título de anticuerpos IFA en cada momento después de la vacunación (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Tabla I.1a. Tasas de seropositividad y GMT para anticuerpos IGG de VZV (cohorte ATP para inmunogenicidad)

				>= 50 MIU/ml				GMT				
				IC de 95%				IC de 95%				
Anticuerpo	Grupo	Momento	N	n	%	LI	LS	valor	LI	LS	Mín.	Máx.
IGG de VZV	gE/Y	PRE	10	10	100	69,2	100	1875,9	1077,2	3266,8	455,0	4634,0
		PI(M1)	10	10	100	69,2	100	14843,0	8457,7	26049,0	6051,0	65242,0
		PI(M2)	10	10	100	69,2	100	10697,6	6768,2	16908,4	3167,0	29622,0
		PII(M3)	10	10	100	69,2	100	14330,6	10492,9	19571,9	7173,0	30894,0
	gEVAR/Y	PRE	10	10	100	69,2	100	1047,4	519,3	2112,6	300,0	5754,0

(continuación)

						>= 50 MIU/ml		GMT				
						IC de 95%		IC de 95%				
Anticuerpo	Grupo	Momento	N	n	%	LI	LS	valor	LI	LS	Mín.	Máx.
	gEVAR/Y	PI(M1)	10	10	100	69,2	100	12859,4	7063,0	23412,8	3346,0	49163,0
		PI(M2)	10	10	100	69,2	100	10072,2	5631,4	18014,7	3678,0	36289,0
		PII(M3)	10	10	100	69,2	100	15245,7	9930,9	23404,8	6381,0	36534,0
	VAR/E	PRE	45	45	100	92,1	100	856,9	647,5	1134,1	100,0	5377,0
		PI(M1)	45	45	100	92,1	100	2538,8	2072,3	3110,3	288,0	8034,0
		PI(M2)	45	45	100	92,1	100	2292,2	1880,6	2793,9	374,0	7549,0
		PII(M3)	45	45	100	92,1	100	2338,3	1933,6	2827,7	523,0	16994,0
	gE/E	PRE	45	45	100	92,1	100	940,1	744,2	1187,6	208,0	4221,0
		PI(M1)	45	45	100	92,1	100	5897,4	4594,7	7569,5	659,0	27042,0
		PI(M2)	45	45	100	92,1	100	4523,0	3570,6	5729,4	598,0	19268,0
		PII(M3)	45	45	100	92,1	100	9083,9	7437,6	11094,5	2493,0	42073,0
	gEVAR/E	PRE	44	44	100	92,0	100	1165,1	954,6	1422,1	209,0	5558,0
		PI(M1)	44	44	100	92,0	100	8371,7	6637,2	10559,5	2509,0	56066,0
		PI(M2)	44	44	100	92,0	100	6849,1	5422,6	8650,8	1753,0	55958,0
		PII(M3)	44	44	100	92,0	100	9849,1	8201,7	11827,3	3528,0	38664,0

gE/Y = gE-AS1/18-30 años

gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 años

VAR/E = Varilrix/50-70 años

gE/E = gE-AS1/50-70 años

gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años

GMC = concentración de anticuerpo media geométrica calculada sobre todos los sujetos

N = número de sujetos con resultados disponibles

n/% = número/porcentaje de sujetos con concentración en el intervalo especificado

IC de 95% = intervalo de confianza del 95%; LI = Límite Inferior, LS = Límite Superior

MÍN./MÁX. = Mínimo/Máximo

PRE = Dosis prevacunación 1

PI(M1) = Dosis postvacunación 1 (Mes 1)

PI(M2) = Dosis postvacunación 1 (Mes 2)

PII(M3) = Dosis postvacunación 2 (Mes 3)

Tabla I.1b. Tasas de seropositividad y GMT para anticuerpos gE de VZV (cohorte ATP para inmunogenicidad)

						>= 109 ELU/ml			GMT			
								IC de 95%			IC de 95%	
Anticuerpo	Grupo	Momento	N	n	%	LI	LS	valor	LI	LS	Mín.	Máx.
gE de VZV	gE/Y	PRE	10	8	80,0	44,4	97,5	302,6	120,5	759,9	<109,0	2169,0
		PI(M1)	10	10	100	69,2	100	18365,0	9610,6	35094,1	5697,0	106829,0
		PI(M2)	10	10	100	69,2	100	11076,6	7037,4	17433,9	3528,0	30190,0
		PII(M3)	10	10	100	69,2	100	15842,6	11543,4	21743,1	7502,0	30487,0
	gEVAR/Y	PRE	10	7	70,0	34,8	93,3	190,3	96,4	375,6	<109,0	661,0
		PI(M1)	10	10	100	69,2	100	16225,7	8657,3	30410,6	3613,0	58950,0
		PI(M2)	10	10	100	69,2	100	11554,7	6312,5	21150,4	3656,0	47423,0
		PII(M3)	10	10	100	69,2	100	18101,2	11384,7	28780,0	7649,0	44539,0
	VAR/E	PRE	44	35	79,5	64,7	90,2	266,9	189,6	375,8	<109,0	5866,0
		PI(M1)	45	45	100	92,1	100	1011,3	770,0	1328,2	177,0	6386,0
		PI(M2)	45	45	100	92,1	100	948,1	701,6	1281,2	127,0	6759,0
		PII(M3)	45	45	100	92,1	100	1146,9	841,5	1563,0	164,0	16249,0
	gE/E	PRE	45	37	82,2	67,9	92,0	231,1	178,8	298,7	<109,0	899,0
		PI(M1)	45	45	100	92,1	100	6099,1	4401,9	8450,8	367,0	40101,0
		PI(M2)	45	45	100	92,1	100	4844,2	3406,5	6888,8	288,0	42488,0
		PII(M3)	45	45	100	92,1	100	14816,8	12122,2	18110,2	3047,0	58792,0
	gEVAR/E	PRE	44	42	95,5	84,5	99,4	336,1	268,0	421,5	<109,0	1531,0
		PI(M1)	44	44	100	92,0	100	8272,6	6071,1	11272,4	363,0	54878,0
		PI(M2)	44	44	100	92,0	100	7870,4	5937,0	10433,4	1512,0	84465,0
		PII(M3)	44	44	100	92,0	100	16616,0	13972,3	19760,0	4774,0	61558,0

(continuación)

gE/Y = gE-AS1/18-30 años
gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 años
VAR/E = Varilrix/50-70 años
gE/E = gE-AS1/50-70 años
gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años
GMC = concentración de anticuerpo media geométrica calculada sobre todos los sujetos
N = número de sujetos con resultados disponibles
n/% = número/porcentaje de sujetos con concentración en el intervalo especificado
IC de 95% = intervalo de confianza del 95%; LI = límite inferior, LS = límite superior
MÍN./MÁX. = Mínimo/Máximo
PRE = Dosis prevacunación 1
PI(M1) = Dosis postvacunación 1 (Mes 1)
PI(M2) = Dosis postvacunación 1 (Mes 2)
PII(M3) = Dosis postvacunación 2 (Mes 3)

Tabla I.1c. Tasas de seropositividad y GMT para anticuerpos IFA (cohorte ATP para inmunogenicidad)

			>= 4 1/DIL					GMT				
						IC de 95%						
Anticuerpo	Grupo	Momento	N	n	%	LI	LS	valor	LI	LS	Mín.	Máx.
IFA	gE/Y	PRE	10	10	100	69,2	100	1351,2	691,9	2638,8	256,0	4096,0
		PI(M1)	10	10	100	69,2	100	10809,4	6040,0	19345,1	4096,0	65536,0
		PI(M2)	10	10	100	69,2	100	12416,8	6631,6	23248,7	2048,0	32768,0
		PII(M3)	10	10	100	69,2	100	14263,1	10423,6	19516,8	8192,0	32768,0
	gEVAR/Y	PRE	10	10	100	69,2	100	776,0	321,6	1872,5	256,0	16384,0
		PI(M1)	10	10	100	69,2	100	9410,1	5638,8	15703,7	4096,0	32768,0
		PI(M2)	10	10	100	69,2	100	14263,1	8546,9	23802,4	8192,0	65536,0
		PII(M3)	10	10	100	69,2	100	12416,8	8173,6	18862,6	8192,0	32768,0
	VAR/E	PRE	45	45	100	92,1	100	686,1	508,5	925,6	128,0	8192,0
		PI(M1)	45	45	100	92,1	100	2702,4	2115,6	3451,9	512,0	32768,0
		PI(M2)	45	45	100	92,1	100	1838,7	1454,0	2325,2	256,0	16384,0
		PII(M3)	45	45	100	92,1	100	2144,9	1707,4	2694,4	256,0	8192,0
	gE/E	PRE	45	45	100	92,1	100	597,3	452,8	787,8	128,0	8192,0
		PI(M1)	45	45	100	92,1	100	6402,6	4799,2	8541,8	512,0	32768,0
		PI(M2)	45	45	100	92,1	100	4356,3	3247,0	5844,7	256,0	32768,0
		PII(M3)	45	45	100	92,1	100	10163,5	8426,4	12258,7	1024,0	32768,0
	gEVAR/E	PRE	44	44	100	92,0	100	783,4	620,8	988,7	128,0	4096,0

(continuación)

						>= 4 1/DIL		GMT				
						IC de 95%		IC de 95%				
Anticuerpo	Grupo	Momento	N	n	%	LI	LS	valor	LI	LS	Mín.	Máx.
		PI(M1)	44	44	100	92,0	100	9004,1	6946,4	11671,3	2048,0	65536,0
		PI(M2)	44	44	100	92,0	100	6169,4	4908,2	7754,6	2048,0	32768,0
		PII(M3)	44	44	100	92,0	100	11225,9	9284,5	13573,3	4096,0	32768,0
gE/Y = gE-AS1/18-30 años												
gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 años												
VAR/E = Varilrix/50-70 años												
gE/E = gE-AS1/50-70 años												
gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años												
GMT = título de anticuerpos medio geométrico calculado en todos los sujetos												
N = número de sujetos con resultados disponibles												
n/% = número/porcentaje de sujetos con título en el intervalo especificado												
IC de 95% = intervalo de confianza del 95%; LI = límite inferior, LS = límite superior												
MÍN./MÁX. = Mínimo/Máximo												
PRE = Dosis prevacunación 1												
PI(M1) = Dosis postvacunación 1 (Mes 1)												
PI(M2) = Dosis postvacunación 1 (Mes 2)												
PII(M3) = Dosis postvacunación 2 (Mes 3)												

Tabla I.2b. Tasas de seroconversión para título de anticuerpo gE en cada momento después de la vacunación (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Grupo	Momento	N	Seroconversión			
			n	%	IC de 95%	
					LI	LS
gE/Y	Mes 1	2	2	100,0	15,8	100,0
	Mes 2	2	2	100,0	15,8	100,0
	Mes 3	2	2	100,0	15,8	100,0
gEVAR/Y	Mes 1	3	3	100,0	29,2	100,0
	Mes 2	3	3	100,0	29,2	100,0
	Mes 3	3	3	100,0	29,2	100,0
VAR/E	Mes 1	9	9	100,0	66,4	100,0
	Mes 2	9	9	100,0	66,4	100,0
	Mes 3	9	9	100,0	66,4	100,0

(continuación)

Grupo	Momento	N	Seroconversión			
			n	%	IC de 95%	
					LI	LS
gE/E	Mes 1	8	8	100,0	63,1	100,0
	Mes 2	8	8	100,0	63,1	100,0
	Mes 3	8	8	100,0	63,1	100,0
gEVAR/E	Mes 1	2	2	100,0	15,8	100,0
	Mes 2	2	2	100,0	15,8	100,0
	Mes 3	2	2	100,0	15,8	100,0
gE/Y = gE-AS1/18-30 años gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 años VAR/E = Varilrix/50-70 años gE/E = gE-AS1/50-70 años gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años N = número de sujetos seronegativos el día 0 n/% = número/porcentaje de sujetos inicialmente seronegativos que se llegaron a ser seropositivos en el momento especificado después de la vacunación IC de 95% = intervalo de confianza del 95%; LI = límite inferior, LS = límite superior						

Tabla I.3a. Respuesta de la vacuna para título de anticuerpo de VZV en cada momento después de la vacunación (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Grupo	Momento	N	Respuesta de la vacuna			
			n	%	IC de 95%	
					LI	LS
gE/Y	Mes 1	10	7	70,0	34,8	93,3
	Mes 2	10	6	60,0	26,2	87,8
	Mes 3	10	9	90,0	55,5	99,7
gEVAR/Y	Mes 1	10	10	100,0	69,2	100,0
	Mes 2	10	10	100,0	69,2	100,0
	Mes 3	10	10	100,0	69,2	100,0
VAR/E	Mes 1	45	11	24,4	12,9	39,5
	Mes 2	45	10	22,2	11,2	37,1
	Mes 3	45	11	24,4	12,9	39,5

(continuación)

Grupo	Momento	N	Respuesta de la vacuna			
			n	%	IC de 95%	
					LI	LS
gE/E	Mes 1	45	29	64,4	48,8	78,1
	Mes 2	45	24	53,3	37,9	68,3
	Mes 3	45	39	86,7	73,2	94,9
gEVAR/E	Mes 1	44	33	75,0	59,7	86,8
	Mes 2	44	27	61,4	45,5	75,6
	Mes 3	44	38	86,4	72,6	94,8
gE/Y = gE-AS1/18-30 años gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 años VAR/E = Varilrix/50-70 años gE/E = gE-AS1/50-70 años gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años N = número de sujetos seropositivos el día 0 n/% = número/porcentaje de sujetos inicialmente seropositivos con un aumento de cuatro veces en el momento especificado después de la vacunación IC de 95% = intervalo de confianza del 95%; LI = límite inferior, LS = límite superior						

Tabla I.3b. Respuesta de la vacuna para título de anticuerpos gE en cada momento después de la vacunación (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Grupo	Momento	N	Respuesta de la vacuna			
			n	%	IC de 95%	
					LI	LS
gE/Y	Mes 1	8	7	87,5	47,3	99,7
	Mes 2	8	7	87,5	47,3	99,7
	Mes 3	8	8	100,0	63,1	100,0
gEVAR/Y	Mes 1	7	7	100,0	59,0	100,0
	Mes 2	7	7	100,0	59,0	100,0
	Mes 3	7	7	100,0	59,0	100,0
VAR/E	Mes 1	35	10	28,6	14,6	46,3
	Mes 2	35	10	28,6	14,6	46,3
	Mes 3	35	12	34,3	19,1	52,2
gE/E	Mes 1	37	35	94,6	81,8	99,3
	Mes 2	37	33	89,2	74,6	97,0

(continuación)

Grupo	Momento	N	Respuesta de la vacuna			
			n	%	IC de 95%	
					LI	LS
	Mes 3	37	37	100,0	90,5	100,0
gEVAR/E	Mes 1	42	41	97,6	87,4	99,9
	Mes 2	42	41	97,6	87,4	99,9
	Mes 3	42	42	100,0	91,6	100,0
gE/Y = gE-AS1/18-30 años gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 años VAR/E = Varilrix/50-70 años gE/E = gE-AS1/50-70 años gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años N = número de sujetos seropositivos el día 0 n/% = número/porcentaje de sujetos inicialmente seropositivos con un aumento de cuatro veces en el momento especificado después de la vacunación IC de 95% = intervalo de confianza del 95%; LI = límite inferior, LS = límite superior						

Tabla I.3c. Respuesta de la vacuna para título de anticuerpos IFA en cada momento después de la vacunación (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Grupo	Momento	N	Respuesta de la vacuna			
			n	%	IC de 95%	
					LI	LS
gE/Y	Mes 1	10	8	80,0	44,4	97,5
gE/Y	Mes 2	10	8	80,0	44,4	97,5
gE/Y	Mes 3	10	10	100,0	69,2	100,0
gEVAR/Y	Mes 1	10	9	90,0	55,5	99,7
gEVAR/Y	Mes 2	10	9	90,0	55,5	99,7
gEVAR/Y	Mes 3	10	9	90,0	55,5	99,7
VAR/E	Mes 1	45	27	60,0	44,3	74,3
VAR/E	Mes 2	45	19	42,2	27,7	57,8
VAR/E	Mes 3	45	28	62,2	46,5	76,2
gE/E	Mes 1	45	41	91,1	78,8	97,5
gE/E	Mes 2	45	37	82,2	67,9	92,0
gE/E	Mes 3	45	45	100,0	92,1	100,0
gEVAR/E	Mes 1	44	41	93,2	81,3	98,6

(continuación)

Grupo	Momento	N	Respuesta de la vacuna			
			n	%	IC de 95%	
					LI	LS
gEVAR/E	Mes 2	44	41	93,2	81,3	98,6
gEVAR/E	Mes 3	44	43	97,7	88,0	99,9
gE/Y = gE-AS1/18-30 años gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 años VAR/E = Varilrix/50-70 años gE/E = gE-AS1/50-70 años gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años N = número de sujetos seropositivos el día 0 n/% = número/porcentaje de sujetos inicialmente seropositivos con un aumento de cuatro veces en el momento especificado después de la vacunación IC de 95% = intervalo de confianza del 95%; LI = límite inferior, LS = límite superior						

A continuación se presenta el análisis de repuestas CMI.

Lista de tablas

- 5 Tabla C.1 Tinción de Citocinas Intracelulares (ICS): estadística descriptiva sobre linfocitos T CD4 en cada momento (cohorte vacunada total)
- Tabla C.1 suplementaria Tinción de Citocinas Intracelulares (ICS): estadística descriptiva sobre linfocitos T CD8 en cada momento (cohorte vacunada total)
- 10 Tabla C.2 Tinción de Citocinas Intracelulares (ICS): estadística deductiva: valores P de las pruebas de Kruskal-Wallis para linfocitos T CD4 en cada momento (cohorte vacunada total)
- Tabla C.2 suplementaria Tinción de Citocinas Intracelulares (ICS): estadística deductiva: valores P de las pruebas de Kruskal-Wallis para linfocitos T CD8 en cada momento (cohorte vacunada total)
- 15 Tabla C.3 Tinción de Citocinas Intracelulares (ICS): estadística descriptiva sobre linfocitos T CD4 en POST-PRE (cohorte vacunada total)
- Tabla C.3 suplementaria Tinción de Citocinas Intracelulares (ICS): estadística descriptiva sobre linfocitos T CD8 en POST-PRE (cohorte vacunada total)
- Tabla C.4 Tinción de Citocinas Intracelulares (ICS): estadística deductiva: valores P de las pruebas de Kruskal-Wallis para linfocitos T CD4 en POST-PRE (cohorte vacunada total)
- Tabla C.4 suplementaria Tinción de Citocinas Intracelulares (ICS): estadística deductiva: valores P de las pruebas de Kruskal-Wallis para linfocitos T CD8 en POST-PRE (cohorte vacunada total)

Tabla C.1 Tinción de Citocinas Intracelulares (ICS): estadística descriptiva sobre linfocitos T CD4 en cada momento (cohorte vacunada total)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
CD4-ALL DOUBLES	Mezcla de gE	gE/Y	Día 0	9	1	213,44	202,59	1,00	1,00	139,00	385,00	490,00
			Mes 1	9	1	1383,78	1629,94	256,00	342,00	807,00	1333,00	5207,00
			Mes 2	9	1	1787,56	1818,51	497,00	677,00	919,00	1775,00	5539,00
			Mes 3	9	1	2739,89	1856,98	581,00	1770,00	2234,00	2909,00	6963,00
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	253,20	246,76	1,00	1,00	246,00	391,00	783,00
			Mes 1	10	0	1179,70	991,68	1,00	567,00	979,00	1364,00	3535,00
			Mes 2	9	1	1546,44	886,57	116,00	846,00	1996,00	2092,00	2538,00
			Mes 3	10	0	3298,50	1477,17	1699,00	1970,00	2944,00	4924,00	5840,00
		VAR/E	Día 0	44	1	299,98	922,48	1,00	1,00	126,00	238,00	6152,00
			Mes 1	43	2	458,28	1256,04	1,00	89,00	194,00	294,00	8000,00
			Mes 2	44	1	246,09	243,71	1,00	87,50	177,00	339,00	1252,00
			Mes 3	45	0	476,40	1149,12	1,00	1,00	151,00	365,00	6264,00
		gE/E	Día 0	44	1	166,27	180,38	1,00	1,00	104,50	291,50	657,00
			Mes 1	42	3	849,10	1090,91	1,00	226,00	540,00	949,00	4487,00
			Mes 2	43	2	522,12	577,93	1,00	115,00	402,00	627,00	2372,00
			Mes 3	43	2	3221,91	2534,70	1,00	1184,00	2323,00	4767,00	11480,00
		gEVAR/E	Día 0	45	0	206,02	265,71	1,00	36,00	158,00	249,00	1552,00
			Mes 1	44	1	826,70	614,40	1,00	322,50	770,00	1158,50	2927,00
			Mes 2	45	0	509,16	411,89	1,00	166,00	447,00	737,00	1553,00
			Mes 3	45	0	2918,04	2522,39	8,00	1081,00	1902,00	4251,00	10468,00
		gE/Y	Día 0	9	1	1045,78	770,48	369,00	544,00	761,00	1067,00	2590,00
			Mes 1	9	1	1302,67	1378,05	1,00	314,00	597,00	1877,00	4109,00
			Mes 2	9	1	1656,00	1224,33	561,00	890,00	1238,00	2019,00	4494,00
			Mes 3	9	1	1816,33	994,51	590,00	1241,00	1368,00	2540,00	3755,00
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	1188,40	580,19	412,00	783,00	1058,50	1535,00	2332,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
			Mes 1	10	0	1090,00	1168,31	1,00	610,00	770,00	1123,00	4267,00
			Mes 2	9	1	2659,78	1316,29	873,00	1868,00	2282,00	4171,00	4246,00
			Mes 3	10	0	3369,70	2127,99	1147,00	1738,00	2854,50	4494,00	7745,00
		VAR/E	Día 0	44	1	581,02	635,92	1,00	129,50	415,00	753,50	3327,00
			Mes 1	43	2	992,35	1093,91	1,00	268,00	661,00	1447,00	5359,00
			Mes 2	44	1	815,75	928,07	1,00	222,50	517,00	1065,00	4575,00
			Mes 3	45	0	984,67	832,16	1,00	364,00	774,00	1278,00	3287,00
		gE/E	Día 0	44	1	758,18	982,52	1,00	81,50	395,00	929,50	4479,00
			Mes 1	42	3	1216,60	1674,07	1,00	307,00	591,00	1410,00	7779,00
			Mes 2	43	2	869,35	1017,90	1,00	217,00	543,00	1072,00	4556,00
			Mes 3	43	2	2192,42	1977,14	56,00	840,00	1862,00	2557,00	9167,00
		gEVAR/E	Día 0	45	0	510,73	512,13	1,00	219,00	376,00	675,00	2218,00
			Mes 1	44	1	1179,50	1005,41	1,00	434,50	982,00	1529,00	4478,00
			Mes 2	45	0	961,78	915,99	1,00	292,00	704,00	1078,00	3975,00
			Mes 3	45	0	2484,47	1713,46	109,00	1270,00	2008,00	3429,00	6585,00
CD4-CD40L	Mezcla de gE	gE/Y	Día 0	9	1	204,67	193,66	1,00	1,00	139,00	356,00	490,00
			Mes 1	9	1	1347,33	1570,63	244,00	400,00	768,00	1273,00	5021,00
			Mes 2	9	1	1724,44	1737,50	466,00	660,00	869,00	1859,00	5252,00
			Mes 3	9	1	2567,89	1723,12	514,00	1744,00	1905,00	2813,00	6414,00
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	253,80	240,23	1,00	41,00	265,50	361,00	752,00
			Mes 1	10	0	1122,30	999,38	1,00	480,00	948,00	1266,00	3534,00
			Mes 2	9	1	1520,33	898,50	116,00	732,00	2045,00	2068,00	2633,00
			Mes 3	10	0	3169,30	1452,28	1555,00	1857,00	2910,50	4539,00	5840,00
		VAR/E	Día 0	44	1	292,50	872,61	1,00	1,00	119,50	238,50	5812,00
			Mes 1	43	2	444,93	1175,20	1,00	70,00	214,00	316,00	7453,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
		gE/E	Mes 2	44	1	242,66	242,66	1,00	95,00	178,00	333,00	1252,00
			Mes 3	45	0	465,67	1124,33	1,00	18,00	154,00	365,00	6072,00
			Día 0	44	1	158,55	173,14	1,00	5,50	98,50	290,50	564,00
			Mes 1	42	3	840,79	1061,43	1,00	237,00	530,00	910,00	4428,00
			Mes 2	43	2	529,58	558,23	1,00	147,00	365,00	645,00	2251,00
			Mes 3	43	2	3133,65	2453,67	1,00	1172,00	2294,00	4703,00	10561,00
		gEVAR/E	Día 0	45	0	206,16	257,80	1,00	35,00	167,00	278,00	1525,00
			Mes 1	44	1	814,57	606,93	1,00	314,00	773,00	1153,00	2762,00
			Mes 2	45	0	515,11	400,69	1,00	204,00	459,00	737,00	1523,00
			Mes 3	45	0	2898,40	2512,50	97,00	1073,00	1915,00	4200,00	10418,00
			Día 0	9	1	1027,78	746,06	373,00	544,00	761,00	1033,00	2507,00
			Mes 1	9	1	1264,11	1345,95	1,00	277,00	554,00	1854,00	3992,00
		gEVAR/Y	Mes 2	9	1	1609,67	1112,38	561,00	978,00	1238,00	1992,00	4094,00
			Mes 3	9	1	1750,67	987,16	573,00	1039,00	1329,00	2556,00	3598,00
			Día 0	10	0	1174,60	581,33	379,00	747,00	1061,50	1535,00	2327,00
			Mes 1	10	0	1051,70	1159,05	1,00	610,00	706,50	1019,00	4211,00
			Mes 2	9	1	2623,56	1344,14	873,00	1726,00	2281,00	4168,00	4273,00
			Mes 3	10	0	3229,20	2099,64	1089,00	1624,00	2797,00	4400,00	7592,00
	Varilrix	VAR/E	Día 0	44	1	574,57	617,51	1,00	129,50	410,00	785,50	3268,00
			Mes 1	43	2	976,98	1068,41	1,00	282,00	661,00	1386,00	5305,00
			Mes 2	44	1	801,14	922,73	1,00	230,50	519,50	1044,00	4601,00
			Mes 3	45	0	965,73	817,64	1,00	409,00	733,00	1255,00	3264,00
			Día 0	44	1	742,41	978,83	1,00	85,00	367,50	906,00	4506,00
			Mes 1	42	3	1184,31	1577,03	1,00	307,00	608,00	1410,00	7748,00
		gE/E	Mes 2	43	2	868,70	1000,52	2,00	195,00	521,00	1020,00	4435,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
CD4-IFN γ	Mezcla de gE	gEVAR/E	Mes 3	43	2	2143,84	1963,92	64,00	840,00	1849,00	2508,00	9008,00
			Día 0	45	0	506,91	508,06	1,00	177,00	367,00	586,00	2191,00
			Mes 1	44	1	1172,11	1005,52	19,00	452,00	949,50	1507,50	4478,00
			Mes 2	45	0	963,98	907,43	7,00	325,00	680,00	1091,00	3975,00
			Mes 3	45	0	2438,44	1675,69	73,00	1239,00	2008,00	3372,00	6538,00
		gE/Y	Día 0	9	1	111,00	101,80	1,00	1,00	104,00	154,00	295,00
			Mes 1	9	1	966,89	1288,87	1,00	212,00	499,00	824,00	3972,00
			Mes 2	9	1	1263,67	1422,73	193,00	498,00	665,00	1298,00	4705,00
			Mes 3	9	1	1952,44	1798,75	358,00	1189,00	1302,00	2103,00	6292,00
			Día 0	10	0	177,30	118,58	24,00	112,00	138,00	242,00	437,00
		VAR/E	Mes 1	10	0	823,50	948,60	1,00	272,00	591,00	851,00	3334,00
			Mes 2	9	1	1087,22	751,60	39,00	503,00	1290,00	1626,00	2226,00
			Mes 3	10	0	2285,60	1272,75	1146,00	1243,00	1967,00	2691,00	5437,00
			Día 0	44	1	174,95	478,34	1,00	29,50	54,50	154,00	3179,00
			Mes 1	43	2	290,14	764,08	1,00	47,00	92,00	220,00	4988,00
		gE/E	Mes 2	44	1	172,70	201,53	1,00	40,50	117,00	216,00	1105,00
			Mes 3	45	0	279,49	586,44	1,00	1,00	100,00	193,00	3226,00
			Día 0	44	1	128,91	150,94	1,00	10,50	75,50	197,00	586,00
			Mes 1	42	3	513,38	768,05	1,00	55,00	250,00	520,00	3471,00
			Mes 2	43	2	293,86	414,90	1,00	48,00	144,00	333,00	1894,00
		gEVAR/E	Mes 3	43	2	1672,33	1602,24	1,00	596,00	1307,00	2104,00	6309,00
			Día 0	45	0	123,78	173,17	1,00	36,00	76,00	159,00	1078,00
			Mes 1	44	1	474,86	405,90	1,00	161,00	326,00	746,50	1536,00
			Mes 2	45	0	295,87	316,87	1,00	68,00	190,00	425,00	1132,00
			Mes 3	45	0	1516,18	1303,21	67,00	620,00	1024,00	2188,00	5829,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
	Varilrix	gE/Y	Día 0	9	1	855,44	722,82	310,00	391,00	577,00	839,00	2466,00
			Mes 1	9	1	1051,89	1228,06	1,00	247,00	384,00	1462,00	3637,00
			Mes 2	9	1	1283,67	1065,12	410,00	475,00	966,00	1482,00	3808,00
			Mes 3	9	1	1362,44	910,53	448,00	833,00	1045,00	1873,00	3297,00
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	946,70	536,60	438,00	548,00	822,50	1097,00	2162,00
			Mes 1	10	0	921,30	1143,99	1,00	365,00	586,00	1047,00	4042,00
			Mes 2	9	1	2176,56	1249,74	838,00	1181,00	1711,00	3439,00	3885,00
			Mes 3	10	0	2715,60	1892,41	716,00	1327,00	2380,50	3836,00	6992,00
		VAR/E	Día 0	44	1	481,73	550,51	1,00	95,50	367,50	600,00	2960,00
			Mes 1	43	2	827,30	941,73	1,00	253,00	529,00	1287,00	4765,00
			Mes 2	44	1	641,86	757,75	3,00	160,00	444,50	797,50	3922,00
			Mes 3	45	0	772,67	690,72	1,00	244,00	580,00	1003,00	2797,00
		gE/E	Día 0	44	1	629,98	847,28	1,00	72,50	228,00	819,00	3920,00
			Mes 1	42	3	972,52	1380,48	1,00	186,00	419,00	1154,00	6695,00
			Mes 2	43	2	673,05	857,44	1,00	137,00	371,00	730,00	4126,00
			Mes 3	43	2	1581,98	1625,99	58,00	618,00	1381,00	1735,00	7796,00
CD4-IL2	Mezcla de gE	gEVAR/E	Día 0	45	0	386,82	395,99	1,00	92,00	263,00	483,00	1579,00
			Mes 1	44	1	937,20	879,65	1,00	338,50	656,50	1132,50	3637,00
			Mes 2	45	0	786,73	775,90	1,00	343,00	566,00	901,00	3205,00
			Mes 3	45	0	1769,78	1236,32	1,00	884,00	1439,00	2289,00	4992,00
		gE/Y	Día 0	9	1	166,44	178,37	1,00	1,00	66,00	337,00	420,00
			Mes 1	9	1	1259,44	1464,99	240,00	371,00	768,00	1119,00	4701,00
			Mes 2	9	1	1662,11	1698,78	402,00	593,00	892,00	1721,00	5076,00
			Mes 3	9	1	2317,67	1497,67	410,00	1423,00	2011,00	2595,00	5534,00
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	237,20	233,77	1,00	50,00	231,00	349,00	751,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
			Mes 1	10	0	987,90	796,31	1,00	509,00	751,50	1361,00	2799,00
			Mes 2	9	1	1404,67	723,26	270,00	802,00	1905,00	1975,00	2029,00
			Mes 3	10	0	2747,80	1210,11	1436,00	1563,00	2367,50	4296,00	4451,00
		VAR/E	Día 0	44	1	269,98	833,31	1,00	33,00	119,00	212,00	5582,00
			Mes 1	43	2	388,26	995,89	1,00	58,00	164,00	293,00	6248,00
			Mes 2	44	1	211,18	231,64	1,00	53,50	158,00	286,50	1182,00
			Mes 3	45	0	397,51	916,41	1,00	2,00	146,00	329,00	4728,00
		gE/E	Día 0	44	1	149,86	153,06	1,00	1,00	95,50	252,00	550,00
			Mes 1	42	3	761,98	992,38	5,00	157,00	451,50	800,00	4039,00
			Mes 2	43	2	467,58	523,51	1,00	103,00	329,00	541,00	2094,00
			Mes 3	43	2	2809,07	2307,31	1,00	1037,00	2177,00	4347,00	10316,00
		gEVAR/E	Día 0	45	0	165,16	246,51	1,00	35,00	116,00	203,00	1551,00
			Mes 1	44	1	712,59	540,93	1,00	228,00	728,50	1048,00	2381,00
			Mes 2	45	0	465,58	354,74	1,00	184,00	385,00	667,00	1239,00
			Mes 3	45	0	2550,27	2304,36	1,00	945,00	1713,00	3910,00	9561,00
	Varilrix	gE/Y	Día 0	9	1	941,44	645,88	446,00	492,00	617,00	967,00	2217,00
			Mes 1	9	1	1092,22	1164,69	1,00	249,00	469,00	1576,00	3480,00
			Mes 2	9	1	1482,00	1067,28	393,00	906,00	1148,00	1715,00	3938,00
			Mes 3	9	1	1551,22	851,75	484,00	869,00	1275,00	2083,00	3112,00
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	1074,70	505,73	414,00	748,00	988,00	1265,00	2094,00
			Mes 1	10	0	903,00	887,48	1,00	486,00	650,50	880,00	3256,00
			Mes 2	9	1	2403,33	1122,05	989,00	1679,00	2086,00	3309,00	4127,00
			Mes 3	10	0	2791,90	1716,41	1043,00	1472,00	2186,50	3978,00	6004,00
		VAR/E	Día 0	44	1	536,80	592,24	1,00	135,50	403,50	710,00	3190,00
			Mes 1	43	2	866,63	984,53	1,00	220,00	608,00	1154,00	4813,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
CD4-TNF α	Mezcla de gE	gE/E	Mes 2	44	1	711,09	830,59	1,00	204,50	452,50	907,50	4261,00
			Mes 3	45	0	828,56	733,60	1,00	331,00	632,00	1076,00	2948,00
			Día 0	44	1	701,02	866,81	1,00	97,50	280,00	885,50	3493,00
			Mes 1	42	3	1076,55	1440,99	1,00	233,00	548,00	1316,00	6726,00
			Mes 2	43	2	785,88	884,51	1,00	167,00	515,00	971,00	3707,00
			Mes 3	43	2	1866,37	1721,01	1,00	670,00	1569,00	2295,00	7835,00
			Día 0	45	0	465,67	489,70	1,00	142,00	334,00	557,00	2107,00
			Mes 1	44	1	1056,59	942,76	18,00	441,50	802,00	1408,50	4071,00
			Mes 2	45	0	885,89	853,16	1,00	328,00	628,00	1013,00	3815,00
			Mes 3	45	0	2114,20	1524,74	72,00	993,00	1660,00	3199,00	5671,00
			Día 0	9	1	99,33	94,45	1,00	32,00	68,00	189,00	245,00
			Mes 1	9	1	659,56	926,82	114,00	155,00	201,00	757,00	2960,00
			Mes 2	9	1	891,11	1360,20	71,00	261,00	347,00	868,00	4435,00
			Mes 3	9	1	1423,33	1570,82	238,00	494,00	914,00	1350,00	5269,00
			Día 0	10	0	117,00	157,25	1,00	1,00	28,00	265,00	380,00
			Mes 1	10	0	649,30	523,37	34,00	352,00	551,00	805,00	1952,00
			Mes 2	9	1	804,67	520,96	39,00	504,00	717,00	1191,00	1578,00
			Mes 3	10	0	1770,00	890,04	470,00	1223,00	1865,00	2258,00	3054,00
		VAR/E	Día 0	44	1	211,11	697,05	1,00	1,00	73,00	158,00	4652,00
			Mes 1	43	2	271,98	755,07	1,00	43,00	109,00	217,00	4812,00
			Mes 2	44	1	149,80	172,34	1,00	38,50	109,00	233,00	1007,00
			Mes 3	45	0	291,98	713,57	1,00	1,00	108,00	198,00	4213,00
			Día 0	44	1	125,23	143,92	1,00	1,00	54,00	213,00	531,00
			Mes 1	42	3	444,05	585,76	1,00	64,00	283,50	473,00	2574,00
			Mes 2	43	2	319,30	371,77	1,00	103,00	225,00	425,00	1808,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
		gEVAR/E	Mes 3	43	2	1902,56	1602,67	1,00	779,00	1414,00	2860,00	7655,00
			Día 0	45	0	153,76	193,78	1,00	33,00	129,00	190,00	1025,00
			Mes 1	44	1	432,39	326,71	1,00	135,50	410,50	694,50	1479,00
			Mes 2	45	0	318,69	273,85	1,00	96,00	265,00	438,00	1097,00
			Mes 3	45	0	1662,40	1570,03	1,00	671,00	1091,00	2194,00	6609,00
	Varilrix	gE/Y	Día 0	9	1	754,44	694,51	260,00	286,00	315,00	902,00	2217,00
			Mes 1	9	1	812,11	925,84	1,00	131,00	370,00	1275,00	2851,00
			Mes 2	9	1	1204,56	980,05	420,00	690,00	738,00	1436,00	3581,00
			Mes 3	9	1	1129,33	872,35	286,00	592,00	719,00	1539,00	2972,00
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	816,50	449,18	239,00	597,00	733,00	1024,00	1577,00
			Mes 1	10	0	660,20	520,39	217,00	342,00	482,50	895,00	1965,00
			Mes 2	9	1	1789,67	952,77	418,00	1084,00	1396,00	2627,00	3273,00
			Mes 3	10	0	2016,50	1220,42	437,00	1321,00	1774,00	3179,00	4156,00
		VAR/E	Día 0	44	1	467,02	590,33	1,00	86,50	303,00	607,50	3075,00
			Mes 1	43	2	751,72	934,46	1,00	223,00	405,00	1079,00	4794,00
			Mes 2	44	1	638,30	813,04	1,00	215,50	340,00	812,00	3974,00
			Mes 3	45	0	711,04	662,11	1,00	268,00	535,00	865,00	2893,00
		gE/E	Día 0	44	1	623,09	800,32	1,00	96,50	257,50	833,50	3426,00
			Mes 1	42	3	862,48	1203,33	1,00	197,00	389,00	1091,00	5641,00
			Mes 2	43	2	664,63	820,99	22,00	142,00	334,00	845,00	3582,00
			Mes 3	43	2	1508,67	1419,81	1,00	537,00	1353,00	1836,00	6451,00
		gEVAR/E	Día 0	45	0	405,42	379,35	1,00	168,00	260,00	558,00	1616,00
			Mes 1	44	1	814,70	780,82	1,00	274,50	574,50	989,00	3311,00
			Mes 2	45	0	699,20	628,49	1,00	232,00	549,00	898,00	2501,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
			Mes 3	45	0	1634,80	1160,30	73,00	854,00	1450,00	2097,00	4405,00
gE/Y = gE-AS1/18-30 años gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 años VAR/E = Varilrix/50-70 años gE/E = gE-AS1/50-70 años gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años N = número de sujetos con resultados disponibles N perd. = número de sujetos con resultados perdidos DT = Desviación Típica Mín, Máx = Mínimo, Máximo Q1, Q3 = Primer, Tercer cuartil												

Tabla C.1 suplementaria Tinción de Citocinas Intracelulares (ICS): estadística descriptiva sobre linfocitos T CD8 en cada momento (cohorte vacunada total)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
CD8-ALL DOUBLES	Mezcla de gE	gE/Y	Día 0	9	1	37,78	48,76	1,00	1,00	1,00	68,00	137,00
			Mes 1	9	1	61,78	111,15	1,00	1,00	1,00	68,00	345,00
			Mes 2	9	1	587,67	1585,68	1,00	1,00	1,00	137,00	4811,00
			Mes 3	9	1	38,67	50,04	1,00	1,00	1,00	67,00	141,00
		gEVARY	Día 0	10	0	151,00	246,45	1,00	1,00	35,00	206,00	742,00
			Mes 1	10	0	34,30	65,70	1,00	1,00	1,00	64,00	205,00
			Mes 2	9	1	39,00	114,00	1,00	1,00	1,00	1,00	343,00
			Mes 3	10	0	177,80	313,49	1,00	1,00	36,00	272,00	1013,00
		VAR/E	Día 0	44	1	40,32	79,95	1,00	1,00	1,00	68,00	348,00
			Mes 1	43	2	33,16	59,81	1,00	1,00	1,00	72,00	216,00
			Mes 2	43	2	41,14	75,20	1,00	1,00	1,00	70,00	284,00
			Mes 3	45	0	29,20	62,99	1,00	1,00	1,00	1,00	286,00
	Varilrix	gE/E	Día 0	44	1	23,64	50,66	1,00	1,00	1,00	1,00	221,00
			Mes 1	42	3	36,17	82,74	1,00	1,00	1,00	28,00	422,00
			Mes 2	43	2	45,02	72,29	1,00	1,00	1,00	73,00	368,00
			Mes 3	43	2	34,74	86,80	1,00	1,00	1,00	1,00	461,00
		gEVAR/E	Día 0	43	2	15,58	39,75	1,00	1,00	1,00	1,00	220,00
			Mes 1	44	1	40,25	63,63	1,00	1,00	1,00	70,50	296,00
			Mes 2	45	0	30,38	55,59	1,00	1,00	1,00	68,00	267,00
			Mes 3	45	0	77,04	205,13	1,00	1,00	1,00	71,00	1135,00
		gE/Y	Día 0	9	1	506,11	1386,23	1,00	1,00	2,00	69,00	4198,00
			Mes 1	9	1	594,89	1659,25	1,00	1,00	1,00	120,00	5015,00
			Mes 2	9	1	990,22	2761,19	1,00	1,00	68,00	136,00	8351,00
			Mes 3	9	1	419,33	1152,89	1,00	1,00	1,00	71,00	3491,00
		gEVARY	Día 0	10	0	42,30	68,03	1,00	1,00	1,00	67,00	214,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
			Mes 1	10	0	21,50	45,55	1,00	1,00	1,00	1,00	134,00
			Mes 2	9	1	77,33	105,58	1,00	1,00	1,00	142,00	274,00
			Mes 3	10	0	98,40	149,12	1,00	1,00	37,00	141,00	481,00
		VAR/E	Día 0	44	1	228,18	753,26	1,00	1,00	1,00	138,00	4822,00
			Mes 1	43	2	205,77	502,36	1,00	1,00	70,00	149,00	3021,00
			Mes 2	44	1	191,41	509,66	1,00	1,00	34,00	136,00	3158,00
		gE/E	Mes 3	45	0	356,69	1417,74	1,00	1,00	70,00	170,00	9496,00
			Día 0	44	1	244,86	491,44	1,00	1,00	71,50	224,50	2300,00
			Mes 1	42	3	279,14	611,61	1,00	1,00	68,00	225,00	2909,00
		gEVAR/Y	Mes 2	43	2	236,79	551,54	1,00	1,00	66,00	225,00	2663,00
			Mes 3	43	2	245,67	489,68	1,00	1,00	71,00	201,00	2491,00
			Día 0	43	2	159,93	381,14	1,00	1,00	1,00	130,00	2072,00
			Mes 1	44	1	188,82	311,58	1,00	1,00	69,50	217,00	1398,00
			Mes 2	45	0	223,47	517,02	1,00	1,00	1,00	212,00	2491,00
			Mes 3	45	0	304,16	520,03	1,00	1,00	143,00	290,00	2487,00
CD8-CD40L	Mezcla de gE	gE/Y	Día 0	9	1	30,11	34,57	1,00	1,00	1,00	68,00	68,00
			Mes 1	9	1	54,22	112,89	1,00	1,00	1,00	67,00	345,00
			Mes 2	9	1	565,11	1593,60	1,00	1,00	1,00	68,00	4811,00
		gEVAR/Y	Mes 3	9	1	16,22	30,21	1,00	1,00	1,00	1,00	70,00
			Día 0	10	0	130,10	235,43	1,00	1,00	1,00	206,00	674,00
			Mes 1	10	0	34,30	65,70	1,00	1,00	1,00	64,00	205,00
			Mes 2	9	1	31,33	91,00	1,00	1,00	1,00	1,00	274,00
			Mes 3	10	0	164,20	315,17	1,00	1,00	2,00	204,00	1013,00
		VAR/E	Día 0	44	1	13,66	31,15	1,00	1,00	1,00	1,00	142,00
			Mes 1	43	2	9,65	29,29	1,00	1,00	1,00	1,00	153,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
			Mes 2	43	2	5,19	19,42	1,00	1,00	1,00	1,00	105,00
			Mes 3	45	0	12,62	31,58	1,00	1,00	1,00	1,00	142,00
			Día 0	44	1	12,32	26,28	1,00	1,00	1,00	1,00	76,00
			Mes 1	42	3	14,31	27,82	1,00	1,00	1,00	1,00	78,00
			Mes 2	43	2	17,26	33,86	1,00	1,00	1,00	1,00	146,00
			Mes 3	43	2	14,16	32,29	1,00	1,00	1,00	1,00	150,00
		gEVAR/E	Día 0	43	2	7,16	19,48	1,00	1,00	1,00	1,00	71,00
			Mes 1	44	1	18,95	46,55	1,00	1,00	1,00	1,00	221,00
			Mes 2	45	0	22,71	43,70	1,00	1,00	1,00	1,00	200,00
			Mes 3	45	0	45,80	146,31	1,00	1,00	1,00	1,00	780,00
			Día 0	9	1	260,56	651,12	1,00	1,00	68,00	69,00	1992,00
			Mes 1	9	1	235,78	609,46	1,00	1,00	1,00	120,00	1854,00
	Varilrix	gE/Y	Mes 2	9	1	291,22	741,43	1,00	1,00	68,00	71,00	2264,00
			Mes 3	9	1	240,78	644,21	1,00	1,00	1,00	70,00	1954,00
			Día 0	10	0	21,00	32,21	1,00	1,00	1,00	67,00	69,00
			Mes 1	10	0	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
			Mes 2	9	1	24,00	49,34	1,00	1,00	1,00	1,00	142,00
			Mes 3	10	0	62,60	153,10	1,00	1,00	1,00	1,00	481,00
		VAR/E	Día 0	44	1	15,89	33,39	1,00	1,00	1,00	1,00	152,00
			Mes 1	43	2	31,95	58,90	1,00	1,00	1,00	68,00	261,00
			Mes 2	44	1	17,93	45,21	1,00	1,00	1,00	1,00	156,00
			Mes 3	45	0	17,84	39,12	1,00	1,00	1,00	1,00	152,00
			Día 0	44	1	23,45	53,70	1,00	1,00	1,00	1,50	227,00
			Mes 1	42	3	25,02	65,40	1,00	1,00	1,00	1,00	363,00
		gE/E	Mes 2	43	2	11,16	30,54	1,00	1,00	1,00	1,00	154,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
CD8-IFN γ	Mezcla de gE	gEVAR/E	Mes 3	43	2	20,49	44,84	1,00	1,00	1,00	1,00	218,00
			Día 0	43	2	25,58	48,47	1,00	1,00	1,00	1,00	147,00
			Mes 1	44	1	27,93	55,29	1,00	1,00	1,00	68,00	304,00
			Mes 2	45	0	12,18	38,15	1,00	1,00	1,00	1,00	225,00
			Mes 3	45	0	19,80	43,49	1,00	1,00	1,00	1,00	209,00
		gE/Y	Día 0	9	1	15,22	28,26	1,00	1,00	1,00	1,00	68,00
			Mes 1	9	1	38,44	35,55	1,00	1,00	67,00	68,00	72,00
			Mes 2	9	1	215,78	472,21	1,00	1,00	68,00	135,00	1464,00
			Mes 3	9	1	31,11	50,03	1,00	1,00	1,00	66,00	141,00
			Día 0	10	0	89,40	110,49	1,00	1,00	68,00	143,00	336,00
		gEVAR/Y	Mes 1	10	0	13,90	27,20	1,00	1,00	1,00	1,00	67,00
			Mes 2	9	1	31,11	68,87	1,00	1,00	1,00	1,00	205,00
			Mes 3	10	0	62,40	66,91	1,00	1,00	68,00	76,00	202,00
		VAR/E	Día 0	44	1	30,77	74,58	1,00	1,00	1,00	1,00	348,00
			Mes 1	43	2	21,30	50,45	1,00	1,00	1,00	1,00	216,00
			Mes 2	43	2	38,81	69,55	1,00	1,00	1,00	70,00	284,00
			Mes 3	45	0	15,13	38,77	1,00	1,00	1,00	1,00	146,00
		gE/E	Día 0	44	1	12,91	28,23	1,00	1,00	1,00	1,00	110,00
			Mes 1	42	3	30,40	71,67	1,00	1,00	1,00	1,00	351,00
			Mes 2	43	2	36,77	73,76	1,00	1,00	1,00	66,00	368,00
			Mes 3	43	2	31,33	85,07	1,00	1,00	1,00	1,00	461,00
			Día 0	43	2	12,63	38,39	1,00	1,00	1,00	1,00	220,00
		gEVAR/E	Mes 1	44	1	25,36	49,38	1,00	1,00	1,00	35,00	230,00
			Mes 2	45	0	11,67	25,17	1,00	1,00	1,00	1,00	75,00
			Mes 3	45	0	58,51	147,37	1,00	1,00	1,00	70,00	851,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
	Varilrix	gE/Y	Día 0	9	1	1 475,11	1319,18	1,00	1,00	1,00	1,00	3984,00
			Mes 1	9	1	1 561,78	1644,43	1,00	1,00	1,00	1,00	4946,00
			Mes 2	9	1	1 935,22	2701,84	1,00	1,00	1,00	70,00	8139,00
			Mes 3	9	1	1 403,89	1183,38	1,00	1,00	1,00	1,00	3559,00
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	49,30	87,98	1,00	1,00	1,00	68,00	283,00
			Mes 1	10	0	28,60	58,23	1,00	1,00	1,00	1,00	144,00
			Mes 2	9	1	61,44	86,91	1,00	1,00	1,00	68,00	208,00
			Mes 3	10	0	78,20	100,95	1,00	1,00	34,50	147,00	274,00
		VAR/E	Día 0	44	1	1 223,32	719,34	1,00	1,00	1,00	134,00	4534,00
			Mes 1	43	2	2 208,47	507,58	1,00	1,00	70,00	213,00	3021,00
			Mes 2	44	1	1 185,43	499,14	1,00	1,00	1,50	145,50	3085,00
			Mes 3	45	0	342,33	1408,21	1,00	1,00	31,00	147,00	9423,00
		gE/E	Día 0	44	1	1 227,52	482,15	1,00	1,00	1,00	204,50	2216,00
			Mes 1	42	3	273,88	613,11	1,00	1,00	66,00	225,00	2909,00
			Mes 2	43	2	2 228,79	542,44	1,00	1,00	70,00	206,00	2591,00
			Mes 3	43	2	2 235,33	490,73	1,00	1,00	69,00	189,00	2491,00
CD8-IL2	Mezcla de gE	gEVAR/E	Día 0	43	2	156,53	390,28	1,00	1,00	1,00	76,00	2000,00
			Mes 1	44	1	177,48	309,13	1,00	1,00	67,00	217,00	1398,00
			Mes 2	45	0	220,84	518,38	1,00	1,00	1,00	147,00	2491,00
			Mes 3	45	0	291,38	515,67	1,00	1,00	92,00	290,00	2418,00
		gE/Y	Día 0	9	1	22,67	32,55	1,00	1,00	1,00	62,00	68,00
			Mes 1	9	1	61,78	111,15	1,00	1,00	1,00	68,00	345,00
			Mes 2	9	1	557,67	1595,67	1,00	1,00	1,00	68,00	4811,00
			Mes 3	9	1	31,33	50,21	1,00	1,00	1,00	66,00	141,00
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	136,90	232,25	1,00	1,00	1,00	206,00	674,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
			Mes 1	10	0	34,30	65,70	1,00	1,00	1,00	64,00	205,00
			Mes 2	9	1	39,00	114,00	1,00	1,00	1,00	1,00	343,00
			Mes 3	10	0	170,70	315,26	1,00	1,00	35,50	272,00	1013,00
		VAR/E	Día 0	44	1	20,30	46,60	1,00	1,00	1,00	1,00	223,00
			Mes 1	43	2	13,14	36,17	1,00	1,00	1,00	1,00	153,00
			Mes 2	43	2	16,26	43,32	1,00	1,00	1,00	1,00	212,00
			Mes 3	45	0	17,49	38,46	1,00	1,00	1,00	1,00	152,00
			Día 0	44	1	16,55	43,92	1,00	1,00	1,00	1,00	212,00
			Mes 1	42	3	19,29	36,16	1,00	1,00	1,00	1,00	140,00
		gE/E	Mes 2	43	2	28,53	54,26	1,00	1,00	1,00	66,00	221,00
			Mes 3	43	2	16,28	44,66	1,00	1,00	1,00	1,00	229,00
			Día 0	43	2	7,21	19,47	1,00	1,00	1,00	1,00	71,00
		gEVAR/E	Mes 1	44	1	25,84	51,64	1,00	1,00	1,00	6,50	221,00
			Mes 2	45	0	24,18	44,41	1,00	1,00	1,00	3,00	149,00
			Mes 3	45	0	45,76	148,50	1,00	1,00	1,00	1,00	851,00
	Varilrix	gE/Y	Día 0	9	1	102,78	207,48	1,00	1,00	1,00	69,00	640,00
			Mes 1	9	1	151,78	359,31	1,00	1,00	1,00	120,00	1098,00
			Mes 2	9	1	227,78	503,56	1,00	1,00	68,00	136,00	1556,00
			Mes 3	9	1	93,56	181,12	1,00	1,00	1,00	71,00	559,00
			Día 0	10	0	14,40	28,25	1,00	1,00	1,00	1,00	69,00
			Mes 1	10	0	7,60	20,87	1,00	1,00	1,00	1,00	67,00
		gEVAR/Y	Mes 2	9	1	39,11	60,89	1,00	1,00	1,00	67,00	142,00
			Mes 3	10	0	62,60	153,10	1,00	1,00	1,00	1,00	481,00
			Día 0	44	1	99,27	241,07	1,00	1,00	1,00	73,00	1223,00
		VAR/E	Mes 1	43	2	78,49	122,70	1,00	1,00	66,00	109,00	575,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
CD8-TNF α	Mezcla de gE gE/Y		Mes 2	44	1	97,00	226,12	1,00	1,00	1,00	75,50	1028,00
			Mes 3	45	0	144,38	452,96	1,00	1,00	1,00	137,00	2994,00
			Día 0	44	1	140,34	240,41	1,00	1,00	33,50	153,00	1271,00
		gE/E	Mes 1	42	3	124,21	246,93	1,00	1,00	1,00	145,00	1017,00
			Mes 2	43	2	99,79	166,75	1,00	1,00	1,00	144,00	863,00
			Mes 3	43	2	148,19	264,30	1,00	1,00	14,00	145,00	1173,00
		gEVAR/E	Día 0	43	2	68,81	116,27	1,00	1,00	1,00	77,00	573,00
			Mes 1	44	1	87,89	122,66	1,00	1,00	68,00	141,00	521,00
			Mes 2	45	0	113,91	231,46	1,00	1,00	1,00	138,00	1127,00
			Mes 3	45	0	163,44	232,53	1,00	1,00	71,00	215,00	967,00
			Día 0	9	1	23,33	33,50	1,00	1,00	1,00	68,00	68,00
			Mes 1	9	1	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
			Mes 2	9	1	15,89	44,67	1,00	1,00	1,00	1,00	135,00
			Mes 3	9	1	23,89	49,04	1,00	1,00	1,00	1,00	141,00
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	35,00	65,20	1,00	1,00	1,00	68,00	201,00
			Mes 1	10	0	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
			Mes 2	9	1	8,56	22,67	1,00	1,00	1,00	1,00	69,00
		VAR/E	Mes 3	10	0	8,00	21,10	1,00	1,00	1,00	1,00	68,00
			Día 0	44	1	32,20	75,14	1,00	1,00	1,00	1,50	348,00
			Mes 1	43	2	33,05	63,48	1,00	1,00	1,00	72,00	288,00
			Mes 2	43	2	31,40	67,10	1,00	1,00	1,00	12,00	284,00
			Mes 3	45	0	19,80	48,19	1,00	1,00	1,00	1,00	207,00
		gE/E	Día 0	44	1	18,80	44,11	1,00	1,00	1,00	1,00	221,00
			Mes 1	42	3	32,60	77,37	1,00	1,00	1,00	37,00	422,00
			Mes 2	43	2	30,02	47,35	1,00	1,00	1,00	66,00	221,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
Varilrix	gEVAR/E		Mes 3	43	2	24,53	67,55	1,00	1,00	1,00	1,00	306,00
			Día 0	43	2	15,79	40,14	1,00	1,00	1,00	1,00	220,00
			Mes 1	44	1	28,91	57,44	1,00	1,00	1,00	33,50	230,00
			Mes 2	45	0	21,13	41,06	1,00	1,00	1,00	1,00	149,00
			Mes 3	45	0	52,49	124,92	1,00	1,00	1,00	69,00	709,00
	gE/Y		Día 0	9	1	459,33	1297,02	1,00	1,00	1,00	2,00	3913,00
			Mes 1	9	1	535,67	1526,03	1,00	1,00	1,00	70,00	4603,00
			Mes 2	9	1	928,11	2730,86	1,00	1,00	1,00	67,00	8210,00
			Mes 3	9	1	373,22	1090,66	1,00	1,00	1,00	1,00	3281,00
			Día 0	10	0	35,60	68,51	1,00	1,00	1,00	67,00	214,00
	gEVAR/Y		Mes 1	10	0	21,50	45,55	1,00	1,00	1,00	1,00	134,00
			Mes 2	9	1	69,33	102,76	1,00	1,00	1,00	70,00	274,00
			Mes 3	10	0	44,20	77,20	1,00	1,00	1,00	73,00	215,00
			Día 0	44	1	200,27	729,98	1,00	1,00	1,00	75,00	4678,00
			Mes 1	43	2	168,60	469,56	1,00	1,00	34,00	141,00	2805,00
gE/E	VAR/E		Mes 2	44	1	159,45	432,79	1,00	1,00	1,00	129,50	2717,00
			Mes 3	45	0	309,73	1310,43	1,00	1,00	1,00	133,00	8765,00
			Día 0	44	1	201,23	441,88	1,00	1,00	1,00	150,50	2057,00
			Mes 1	42	3	230,05	531,94	1,00	1,00	47,50	225,00	2545,00
			Mes 2	43	2	221,44	535,05	1,00	1,00	66,00	225,00	2591,00
	gE/E		Mes 3	43	2	189,44	402,52	1,00	1,00	61,00	189,00	2125,00
			Día 0	43	2	133,88	332,42	1,00	1,00	1,00	72,00	1712,00
			Mes 1	44	1	172,50	306,32	1,00	1,00	67,00	212,50	1398,00
			Mes 2	45	0	190,29	470,52	1,00	1,00	1,00	147,00	2340,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
			Mes 3	45	0	255,16	490,59	1,00	1,00	71,00	215,00	2279,00
gE/Y = gE-AS1/18-30 años gE/VAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 años VAR/E = Varilrix/50-70 años gE/E = gE-AS1/50-70 años gE/VAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años N = Número de sujetos con resultados disponibles N perd. = número de sujetos con resultados perdidos DT = Desviación Típica Mín, Máx = Mínimo, Máximo Q1, Q3 = Primer, Tercer cuartil												

Tabla C.2. Tinción de Citocinas Intracelulares (ICS): estadística deductiva: valores P de las pruebas de Kruskal-Wallis para linfocitos T CD4 en cada momento (cohorte vacunada total)

Linfocitos T	Grupos comparados	Antígeno	Ensayo	Valor P el día 0	Valor P el Mes 1	Valor P el Mes 2	Valor P el Mes 3
CD4	VAR\ E y gEVAR\ E	Reserva de gE	ALL DOUBLES	0,5025	0,0000	0,0015	0,0000
			CD40L	0,4448	0,0000	0,0004	0,0000
			IFN γ	0,5900	0,0001	0,0956	0,0000
			IL2	0,6415	0,0000	0,0001	0,0000
			TNF α	0,2634	0,0000	0,0019	0,0000
		Varilrix	ALL DOUBLES	0,7118	0,1489	0,3148	0,0000
			CD40L	0,6488	0,1664	0,2609	0,0000
			IFN γ	0,3602	0,2905	0,2277	0,0000
			IL2	0,4880	0,1442	0,2406	0,0000
			TNF α	0,8631	0,2624	0,2455	0,0000
	VAR\ E y gE\ E	Reserva de gE	ALL DOUBLES	0,9764	0,0004	0,0100	0,0000
			CD40L	0,9765	0,0003	0,0026	0,0000
			IFN γ	0,9665	0,0228	0,2961	0,0000
			IL2	0,7183	0,0001	0,0035	0,0000
			TNF α	0,9026	0,0069	0,0053	0,0000
		Varilrix	ALL DOUBLES	0,9069	0,9965	0,8552	0,0002
			CD40L	0,8904	0,9790	0,9155	0,0002
			IFN γ	0,8806	0,5797	0,6868	0,0010
			IL2	0,9601	0,9860	0,9054	0,0003
			TNF α	0,6073	0,9719	0,8154	0,0016
	gE\ E y gEVAR\ E	Reserva de gE	ALL DOUBLES	0,4951	0,1777	0,5702	0,4832
			CD40L	0,3731	0,2215	0,5312	0,5368
			IFN γ	0,7732	0,2331	0,5958	0,8576
			IL2	0,9406	0,3059	0,4181	0,5069
			TNF α	0,3949	0,2039	0,5613	0,3287
		Varilrix	ALL DOUBLES	0,8469	0,1876	0,2409	0,2687
			CD40L	0,9803	0,1980	0,2060	0,2277
			IFN γ	0,7520	0,2103	0,1205	0,2182
			IL2	0,7211	0,2135	0,2375	0,3045

(continuación)

Linfocitos T	Grupos comparados	Antígeno	Ensayo	Valor P el día 0	Valor P el Mes 1	Valor P el Mes 2	Valor P el Mes 3
			TNF α	0,8118	0,2134	0,1817	0,2778
VAR/E = Varilrix/50-70 años gE/E = gE-AS1/50-70 años gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años							

Tabla C.2 suplementaria. Tinción de Citocinas Intracelulares (ICS): estadística deductiva: valores P de las pruebas de Kruskal-Wallis para linfocitos T CD8 en cada momento (cohorte vacunada total)

Linfocitos T	Grupos comparados	Antígeno	Ensayo	Valor P el día 0	Valor P el Mes 1	Valor P el Mes 2	Valor P el Mes 3
CD8	VAR\ E y gEVAR\ E	Reserva de gE	ALL DOUBLES	0,1477	0,4418	0,8141	0,2762
			CD40L	0,2897	0,2513	0,0126	0,3511
			IFN γ	0,1695	0,4069	0,0478	0,0478
			IL2	0,2705	0,1316	0,2008	0,5872
			TNF α	0,2968	0,7017	0,6470	0,0947
		Varilrix	ALL DOUBLES	0,9267	0,7605	0,9651	0,1197
			CD40L	0,6260	0,9111	0,6512	0,8826
			IFN γ	0,9846	0,9611	0,9225	0,1009
			IL2	0,7027	0,6963	0,4626	0,1181
			TNF α	0,9047	0,4655	0,9929	0,1639
	VAR\ E y gE\ E	Reserva de gE	ALL DOUBLES	0,4117	0,9608	0,4570	0,9320
			CD40L	0,7891	0,2636	0,0315	0,7302
			IFN γ	0,4922	0,5672	0,7960	0,3690
			IL2	0,6092	0,2137	0,1416	0,6416
			TNF α	0,5891	0,8828	0,4633	0,9530
		Varilrix	ALL DOUBLES	0,2336	0,9168	0,4792	0,6436
			CD40L	0,5969	0,3443	0,6968	0,8133
			IFN γ	0,3606	0,9342	0,3019	0,5406
			IL2	0,1743	0,6509	0,2577	0,4652
			TNF α	0,3405	0,7627	0,3869	0,5577
	gE\ E y gEVAR\ E	Reserva de gE	ALL DOUBLES	0,4942	0,3322	0,2975	0,3120
			CD40L	0,1831	0,9898	0,6047	0,5555
			IFN γ	0,4515	0,8129	0,0948	0,2325

(continuación)

Linfocitos T	Grupos comparados	Antígeno	Ensayo	Valor P el día 0	Valor P el Mes 1	Valor P el Mes 2	Valor P el Mes 3
			IL2	0,6171	0,7224	0,8439	0,3147
			TNF α	0,6064	0,7472	0,2571	0,1078
		Varilrix	ALL DOUBLES	0,2524	0,8479	0,4410	0,2783
			CD40L	0,9594	0,3385	0,9095	0,9433
			IFN γ	0,3465	0,9277	0,3691	0,2849
			IL2	0,2333	0,5263	0,7101	0,4173
			TNF α	0,4678	0,7167	0,3198	0,4684
VAR/E = Varilrix/50-70 años gE/E = gE-AS1/50-70 años gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años							

Tabla C.3 Tinción de Citocinas Intracelulares (ICS): estadística descriptiva sobre linfocitos T CD4 en POST-PRE (cohorte vacunada total)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
CD4-ALL DOUBLES	Mezcla de gE	gE/Y	Mes 1	9	1	1170,33	1640,79	-80,00	230,00	434,00	1332,00	5096,00
			Mes 2	9	1	1574,11	1884,90	256,00	496,00	723,00	1285,00	5428,00
			Mes 3	9	1	2526,44	1927,96	442,00	1329,00	2233,00	2647,00	6852,00
		gEVAR/Y	Mes 1	10	0	926,50	846,70	-348,00	393,00	865,50	1363,00	2752,00
			Mes 2	9	1	1308,56	846,35	-233,00	845,00	1681,00	1995,00	2178,00
			Mes 3	10	0	3045,30	1361,87	1288,00	1969,00	2830,50	4533,00	5057,00
		VAR/E	Mes 1	42	3	147,90	460,77	-436,00	-49,00	25,50	155,00	1898,00
			Mes 2	43	2	-84,23	947,38	-5979,00	-60,00	35,00	179,00	658,00
			Mes 3	44	1	173,16	1441,28	-5191,00	-128,00	0,00	146,00	6263,00
		gE/E	Mes 1	42	3	691,74	1008,97	-163,00	135,00	310,00	826,00	4210,00
			Mes 2	43	2	352,00	515,95	-337,00	39,00	206,00	485,00	1974,00
			Mes 3	42	3	3118,48	2537,47	-112,00	1324,00	2344,50	4620,00	11479,00
		gEVAR/E	Mes 1	44	1	616,02	505,69	-184,00	165,00	597,50	902,00	2377,00
			Mes 2	45	0	303,13	389,20	-549,00	52,00	266,00	515,00	1234,00
			Mes 3	45	0	2712,02	2508,85	-542,00	925,00	1601,00	4223,00	10467,00
	Varilrix	gE/Y	Mes 1	9	1	256,89	842,23	-811,00	-214,00	-87,00	712,00	1612,00
			Mes 2	9	1	610,22	651,41	-72,00	129,00	361,00	831,00	1904,00
			Mes 3	9	1	770,56	891,01	-787,00	548,00	718,00	1165,00	2343,00
		gEVAR/Y	Mes 1	10	0	-98,40	1180,58	-1610,00	-647,00	-31,50	75,00	2732,00
			Mes 2	9	1	1547,67	993,79	225,00	797,00	1286,00	2179,00	3188,00
			Mes 3	10	0	2181,30	1781,51	151,00	698,00	1867,00	2861,00	6210,00
		VAR/E	Mes 1	42	3	366,95	798,30	-663,00	0,00	173,00	536,00	4145,00
			Mes 2	43	2	169,07	569,41	-2100,00	-39,00	197,00	325,00	1608,00
			Mes 3	44	1	362,93	662,91	-2100,00	54,00	267,50	633,50	1906,00
		gE/E	Mes 1	42	3	524,74	946,86	-660,00	0,00	229,00	734,00	4178,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
CD4-CD40L	Mezcla de gE	gEVAR/E	Mes 2	43	2	95,30	633,65	-1405,00	-205,00	18,00	254,00	1961,00
			Mes 3	42	3	1533,69	1557,01	-600,00	528,00	1090,00	2181,00	7044,00
			Mes 1	44	1	664,14	765,08	-555,00	184,50	575,00	1109,00	3364,00
			Mes 2	45	0	451,04	652,53	-397,00	34,00	244,00	639,00	2601,00
			Mes 3	45	0	1973,73	1577,30	70,00	918,00	1480,00	2659,00	6575,00
			Mes 1	9	1	1142,67	1567,96	-77,00	290,00	434,00	1272,00	4889,00
		gEVAR/Y	Mes 2	9	1	1519,78	1786,74	336,00	465,00	680,00	1369,00	5120,00
			Mes 3	9	1	2363,22	1772,92	375,00	1303,00	1870,00	2323,00	6282,00
			Mes 1	10	0	868,50	852,69	-348,00	381,00	813,00	1265,00	2782,00
		VAR/E	Mes 2	9	1	1278,44	841,17	-233,00	691,00	1620,00	2027,00	2048,00
			Mes 3	10	0	2915,50	1350,46	1150,00	1816,00	2785,50	4273,00	5088,00
			Mes 1	42	3	141,24	434,95	-487,00	-22,00	44,00	161,00	1837,00
		gE/E	Mes 2	43	2	-80,09	893,99	-5627,00	-74,00	26,00	195,00	601,00
			Mes 3	44	1	169,66	1401,60	-4969,00	-100,00	6,50	136,00	6071,00
			Mes 1	42	3	691,05	975,64	-183,00	154,00	323,00	814,00	4153,00
Varilrix	Mezcla de gE	gEVAR/E	Mes 2	43	2	367,37	493,31	-306,00	64,00	222,00	546,00	1976,00
			Mes 3	42	3	3036,88	2447,00	-189,00	1342,00	2320,00	4568,00	10509,00
			Mes 1	44	1	603,75	496,38	-112,00	183,00	583,50	878,50	2268,00
			Mes 2	45	0	308,96	364,06	-493,00	115,00	266,00	515,00	1185,00
			Mes 3	45	0	2692,24	2497,48	-397,00	918,00	1652,00	4189,00	10417,00
		gE/Y	Mes 1	9	1	236,33	828,70	-790,00	-212,00	-62,00	634,00	1594,00
			Mes 2	9	1	581,89	584,04	-74,00	217,00	361,00	781,00	1587,00
			Mes 3	9	1	722,89	892,40	-737,00	210,00	747,00	1091,00	2284,00
		gEVAR/Y	Mes 1	10	0	-122,90	1156,16	-1604,00	-613,00	-114,50	75,00	2676,00
			Mes 2	9	1	1519,67	1018,54	259,00	684,00	1228,00	2137,00	3210,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
		VAR/E	Mes 3	10	0	2054,60	1759,67	36,00	554,00	1840,50	2421,00	6057,00
			Mes 1	42	3	355,62	780,99	-623,00	25,00	150,50	529,00	4128,00
			Mes 2	43	2	160,72	567,36	-2024,00	-32,00	158,00	349,00	1631,00
			Mes 3	44	1	351,45	663,33	-2024,00	4,00	199,00	616,50	1972,00
		gE/E	Mes 1	42	3	509,52	852,27	-679,00	-5,00	213,50	747,00	3242,00
			Mes 2	43	2	109,05	630,36	-1378,00	-181,00	27,00	257,00	2004,00
			Mes 3	42	3	1501,02	1546,41	-881,00	562,00	1036,50	2095,00	7128,00
		gEVAR/E	Mes 1	44	1	661,55	758,32	-487,00	155,50	593,50	1066,50	3519,00
			Mes 2	45	0	457,07	652,72	-411,00	33,00	290,00	580,00	2646,00
			Mes 3	45	0	1931,53	1542,71	71,00	916,00	1427,00	2686,00	6529,00
CD4-IFN γ	Mezcla de gE	gE/Y	Mes 1	9	1	855,89	1270,64	-83,00	56,00	498,00	823,00	3836,00
			Mes 2	9	1	1152,67	1414,76	192,00	402,00	511,00	1087,00	4569,00
			Mes 3	9	1	1841,44	1805,38	254,00	894,00	1227,00	1892,00	6156,00
		gEVAR/Y	Mes 1	10	0	646,20	866,49	-241,00	194,00	402,00	739,00	2897,00
			Mes 2	9	1	898,89	743,23	-203,00	367,00	1064,00	1602,00	1789,00
			Mes 3	10	0	2108,30	1216,76	920,00	1089,00	1854,50	2667,00	5000,00
		VAR/E	Mes 1	42	3	104,52	323,14	-231,00	-17,00	29,50	84,00	1809,00
			Mes 2	43	2	-25,56	505,62	-3122,00	-24,00	33,00	117,00	561,00
			Mes 3	44	1	99,75	731,24	-2787,00	-32,00	11,00	88,50	3037,00
		gE/E	Mes 1	42	3	395,14	676,51	-72,00	45,00	174,50	333,00	3116,00
			Mes 2	43	2	161,98	330,61	-305,00	5,00	54,00	219,00	1539,00
			Mes 3	42	3	1583,48	1568,34	-47,00	491,00	1224,00	2077,00	6308,00
		gEVAR/E	Mes 1	44	1	350,95	333,21	-34,00	91,00	270,50	554,00	1349,00
			Mes 2	45	0	172,09	273,80	-186,00	8,00	82,00	274,00	1062,00
			Mes 3	45	0	1392,40	1301,10	-29,00	484,00	875,00	1961,00	5786,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
	Varilrix	gE/Y	Mes 1	9	1	196,44	699,90	-663,00	-156,00	-144,00	431,00	1472,00
			Mes 2	9	1	428,22	503,10	-132,00	84,00	332,00	743,00	1342,00
			Mes 3	9	1	507,00	696,10	-781,00	196,00	471,00	831,00	1563,00
		gEVAR/Y	Mes 1	10	0	-25,40	1073,83	-1588,00	-456,00	-20,00	106,00	2599,00
			Mes 2	9	1	1246,56	985,49	88,00	467,00	945,00	1661,00	3056,00
			Mes 3	10	0	1768,90	1593,80	168,00	634,00	1485,50	2136,00	5549,00
		VAR/E	Mes 1	42	3	309,07	689,54	-701,00	16,00	187,50	396,00	3829,00
			Mes 2	43	2	116,07	496,80	-1934,00	-74,00	134,00	283,00	1515,00
			Mes 3	44	1	254,25	539,74	-1750,00	23,00	161,50	445,00	1861,00
		gE/E	Mes 1	42	3	405,48	723,30	-631,00	-25,00	204,00	515,00	2775,00
			Mes 2	43	2	33,23	464,33	-1258,00	-102,00	42,00	204,00	1236,00
			Mes 3	42	3	1042,86	1155,33	-529,00	402,00	805,00	1590,00	6357,00
		gEVAR/E	Mes 1	44	1	548,59	714,90	-621,00	111,00	374,50	757,50	3276,00
			Mes 2	45	0	399,91	618,77	-454,00	47,00	231,00	474,00	2730,00
			Mes 3	45	0	1382,96	1099,42	-1,00	652,00	1088,00	1679,00	4831,00
CD4-IL2	Mezcla de gE	gE/Y	Mes 1	9	1	1093,00	1486,37	-40,00	228,00	465,00	1118,00	4669,00
			Mes 2	9	1	1495,67	1762,08	316,00	524,00	623,00	1301,00	5044,00
			Mes 3	9	1	12151,22	1569,05	344,00	1086,00	2010,00	2510,00	5502,00
		gEVAR/Y	Mes 1	10	0	750,70	647,88	-348,00	466,00	613,00	1063,00	2048,00
			Mes 2	9	1	1167,22	708,40	-79,00	801,00	1192,00	1802,00	1974,00
			Mes 3	10	0	2510,60	1142,73	1026,00	1562,00	2307,50	3545,00	4153,00
		VAR/E	Mes 1	42	3	106,40	368,83	-361,00	-83,00	54,00	126,00	1897,00
			Mes 2	43	2	-85,70	860,78	-5429,00	-81,00	0,00	159,00	634,00
			Mes 3	44	1	125,25	1203,10	-4856,00	-80,50	0,00	137,00	4576,00
		gE/E	Mes 1	42	3	617,10	907,63	-49,00	128,00	312,50	692,00	3736,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
			Mes 2	43	2	314,26	460,49	-271,00	25,00	189,00	389,00	1723,00
			Mes 3	42	3	2711,76	2304,96	0,00	1008,00	2082,00	4222,00	10315,00
			gEVAR/E	44	1	543,70	465,89	-111,00	104,00	508,50	826,00	1920,00
			Mes 2	45	0	300,42	336,69	-460,00	103,00	300,00	429,00	1088,00
			Mes 3	45	0	2385,11	2307,17	-460,00	819,00	1478,00	3888,00	9485,00
	Varilrix	gE/Y	Mes 1	9	1	150,78	735,34	-812,00	-271,00	-77,00	664,00	1263,00
			Mes 2	9	1	540,56	597,57	-125,00	211,00	316,00	712,00	1721,00
			Mes 3	9	1	609,78	735,25	-565,00	377,00	576,00	895,00	1986,00
			Mes 1	10	0	-171,70	949,81	-1498,00	-545,00	-111,00	135,00	1991,00
			Mes 2	9	1	1396,11	925,12	443,00	678,00	1111,00	1980,00	3192,00
		VAR/E	Mes 3	10	0	1717,20	1413,72	133,00	532,00	1356,50	2606,00	4739,00
			Mes 1	42	3	290,62	714,95	-689,00	5,00	161,00	401,00	3784,00
			Mes 2	43	2	121,05	534,68	-2122,00	-83,00	134,00	369,00	1492,00
			Mes 3	44	1	257,48	599,43	-1964,00	-17,00	196,00	504,50	1857,00
			Mes 1	42	3	438,14	817,33	-695,00	-21,00	173,00	644,00	3233,00
CD4-TNF α	Mezcla de gE	gE/E	Mes 2	43	2	71,42	575,91	-1320,00	-274,00	69,00	255,00	1678,00
			Mes 3	42	3	1254,76	1389,73	-548,00	382,00	827,50	1798,00	6315,00
			gEVAR/E	44	1	586,45	695,20	-363,00	169,50	437,50	858,00	3292,00
			Mes 2	45	0	420,22	582,63	-416,00	78,00	185,00	545,00	2287,00
			Mes 3	45	0	1648,53	1355,42	71,00	742,00	1148,00	2418,00	5462,00
		gE/Y	Mes 1	9	1	560,22	934,14	12,00	65,00	123,00	756,00	2903,00
			Mes 2	9	1	791,78	1375,33	3,00	149,00	315,00	623,00	4378,00
			Mes 3	9	1	1324,00	1590,20	206,00	415,00	831,00	1105,00	5212,00
			Mes 1	10	0	532,30	452,83	-11,00	253,00	503,50	651,00	1572,00
			Mes 2	9	1	715,00	462,65	38,00	503,00	712,00	1039,00	1314,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
		VAR/E	Mes 3	10	0	1653,00	811,66	465,00	1195,00	1850,50	1931,00	2902,00
			Mes 1	42	3	51,69	229,81	-470,00	-57,00	41,00	115,00	1215,00
			Mes 2	43	2	-86,14	688,49	-4412,00	-46,00	2,00	126,00	254,00
			Mes 3	44	1	77,75	960,07	-3944,00	-80,00	1,00	94,00	4212,00
		gE/E	Mes 1	42	3	325,40	519,68	-165,00	0,00	161,50	419,00	2302,00
			Mes 2	43	2	191,19	319,19	-246,00	0,00	119,00	225,00	1367,00
			Mes 3	42	3	1815,83	1594,15	-152,00	690,00	1389,50	2762,00	7491,00
		gEVAR/E	Mes 1	44	1	275,16	261,28	-156,00	57,50	233,50	480,00	1045,00
			Mes 2	45	0	164,93	267,03	-494,00	26,00	126,00	316,00	675,00
			Mes 3	45	0	1508,64	1548,74	-433,00	508,00	875,00	2193,00	6403,00
	Varilrix	gE/Y	Mes 1	9	1	57,67	443,72	-683,00	-219,00	47,00	528,00	634,00
			Mes 2	9	1	450,11	411,03	-101,00	184,00	411,00	513,00	1364,00
			Mes 3	9	1	374,89	664,84	-945,00	113,00	404,00	637,00	1536,00
		gEVAR/Y	Mes 1	10	0	-156,30	634,57	-1203,00	-365,00	-107,50	217,00	941,00
			Mes 2	9	1	1047,56	757,92	179,00	535,00	765,00	1585,00	2566,00
			Mes 3	10	0	1200,00	918,82	-123,00	626,00	1214,50	1693,00	3132,00
		VAR/E	Mes 1	42	3	250,64	695,21	-805,00	-33,00	138,50	287,00	3707,00
			Mes 2	43	2	110,26	519,34	-1984,00	-121,00	103,00	294,00	1491,00
			Mes 3	44	1	210,23	548,98	-1984,00	-10,00	167,50	423,50	1806,00
		gE/E	Mes 1	42	3	298,93	637,78	-566,00	-45,00	146,50	405,00	2494,00
			Mes 2	43	2	29,81	538,43	-1359,00	-171,00	13,00	150,00	1845,00
			Mes 3	42	3	967,05	1085,98	-609,00	239,00	707,50	1502,00	4441,00
		gEVAR/E	Mes 1	44	1	405,30	604,26	-432,00	90,00	304,50	554,50	2871,00
			Mes 2	45	0	293,78	495,54	-347,00	-34,00	167,00	324,00	2242,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
			Mes 3	45	0	1229,38	1061,80	-73,00	492,00	913,00	1565,00	4380,00
gE/Y = gE-AS1/18-30 años gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 años VAR/E = Varilrix/50-70 años gE/E = gE-AS1/50-70 años gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años N = Número de sujetos con resultados disponibles N perd. = número de sujetos con resultados perdidos DT = Desviación Típica Mín, Máx = Mínimo, Máximo Q1, Q3 = Primer, Tercer cuartil												

Tabla C.3 suplementaria Tinción de Citocinas Intracelulares (ICS): estadística descriptiva sobre linfocitos T CD8 en POST-PRE (cohorte vacunada total)

Ensayo	Antígeno	Grupo	POST	N	N perd.	Media	DT	Min	Q1	Mediana	Q3	Máx
CD8-ALL DOUBLES	Mezcla de gE	gE/Y	Mes 1	9	1	24,00	136,52	-136,00	-61,00	0,00	67,00	344,00
			Mes 2	9	1	549,89	1599,52	-67,00	-2,00	0,00	69,00	4810,00
			Mes 3	9	1	0,89	83,03	-136,00	-61,00	0,00	65,00	140,00
		gEVAR/Y	Mes 1	10	0	-116,70	198,88	-537,00	-139,00	-34,00	0,00	63,00
			Mes 2	9	1	-128,67	170,57	-413,00	-205,00	-68,00	0,00	0,00
			Mes 3	10	0	26,80	117,89	-142,00	-68,00	0,00	69,00	271,00
		VAR/E	Mes 1	42	3	-13,38	97,87	-278,00	-65,00	0,00	0,00	210,00
			Mes 2	42	3	-3,50	76,50	-222,00	-22,00	0,00	0,00	209,00
			Mes 3	44	1	-10,48	107,47	-347,00	-11,00	0,00	0,00	285,00
		gE/E	Mes 1	42	3	10,45	95,31	-211,00	0,00	0,00	1,00	421,00
			Mes 2	43	2	22,51	95,28	-220,00	0,00	0,00	70,00	367,00
			Mes 3	42	3	7,29	88,24	-211,00	0,00	0,00	0,00	460,00
		gEVAR/E	Mes 1	42	3	26,12	69,05	-71,00	0,00	0,00	68,00	295,00
			Mes 2	43	2	16,16	62,56	-147,00	0,00	0,00	67,00	201,00
			Mes 3	43	2	65,00	217,39	-219,00	0,00	0,00	70,00	1134,00
	Varilrix	gE/Y	Mes 1	9	1	88,78	274,69	-67,00	-1,00	0,00	0,00	817,00
			Mes 2	9	1	484,11	1376,23	-1,00	0,00	1,00	68,00	4153,00
			Mes 3	9	1	-86,78	246,23	-707,00	-68,00	0,00	0,00	135,00
		gEVAR/Y	Mes 1	10	0	-20,80	71,94	-141,00	-66,00	0,00	0,00	133,00
			Mes 2	9	1	30,44	143,10	-213,00	-66,00	0,00	139,00	273,00
			Mes 3	10	0	56,10	163,61	-213,00	0,00	35,00	140,00	414,00
		VAR/E	Mes 1	42	3	-31,67	340,22	-1801,00	-71,00	0,00	74,00	491,00
			Mes 2	43	2	-52,51	298,58	-1664,00	-68,00	0,00	68,00	362,00
			Mes 3	44	1	131,75	725,55	-611,00	-26,00	0,00	104,50	4674,00
		gE/E	Mes 1	42	3	59,62	265,24	-296,00	-72,00	0,00	81,00	1015,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	POST	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
CD8-CD40L			Mes 2 43	2	2	-10,51	382,79	-1736,00	-42,00	0,00	71,00	1242,00
			Mes 3 42	3	3	28,60	190,71	-423,00	-71,00	0,00	72,00	597,00
			Mes 1 42	3	3	5,90	351,50	-1924,00	-1,00	0,00	73,00	694,00
		gEVAR/E	Mes 2 43	2	2	15,98	365,42	-1594,00	-70,00	0,00	143,00	1213,00
			Mes 3 43	2	2	129,19	225,91	-149,00	0,00	16,00	265,00	916,00
			Mes 1 9	1	1	24,11	127,75	-67,00	-61,00	0,00	0,00	344,00
	Mezcla de gE	gE/Y	Mes 2 9	1	1	535,00	1604,13	-67,00	0,00	0,00	0,00	4810,00
			Mes 3 9	1	1	-13,89	55,72	-67,00	-67,00	0,00	0,00	69,00
			Mes 1 10	0	0	-95,80	189,16	-469,00	-139,00	0,00	0,00	63,00
		gEVAR/Y	Mes 2 9	1	1	-113,11	179,39	-413,00	-205,00	0,00	0,00	0,00
			Mes 3 10	0	0	34,10	138,26	-210,00	0,00	0,00	69,00	339,00
			Mes 1 42	3	3	-4,40	43,17	-141,00	0,00	0,00	0,00	152,00
Varilrix		VAR/E	Mes 2 42	3	3	-7,29	37,64	-141,00	0,00	0,00	0,00	104,00
			Mes 3 44	1	1	-0,77	37,03	-73,00	0,00	0,00	0,00	102,00
			Mes 1 42	3	3	1,45	39,39	-75,00	0,00	0,00	0,00	76,00
		gE/E	Mes 2 43	2	2	6,33	45,80	-75,00	0,00	0,00	0,00	145,00
			Mes 3 42	3	3	-1,93	36,10	-75,00	0,00	0,00	0,00	72,00
			Mes 1 42	3	3	10,86	48,91	-70,00	0,00	0,00	0,00	220,00
	Varilrix	gEVAR/E	Mes 2 43	2	2	16,56	45,02	-70,00	0,00	0,00	65,00	145,00
			Mes 3 43	2	2	40,72	152,63	-70,00	0,00	0,00	0,00	779,00
			Mes 1 9	1	1	-24,78	56,16	-138,00	-67,00	0,00	0,00	51,00
		gE/Y	Mes 2 9	1	1	30,67	102,65	-68,00	-1,00	0,00	69,00	272,00
			Mes 3 9	1	1	-19,78	46,08	-73,00	-67,00	0,00	0,00	68,00
			Mes 1 10	0	0	-20,00	32,21	-68,00	-66,00	0,00	0,00	0,00
		gEVAR/Y	Mes 2 9	1	1	0,78	68,53	-68,00	-66,00	0,00	0,00	141,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	POST	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
CD8-IFN γ	VAR/E		Mes 3 10		0	41,60	134,83	-68,00	0,00	0,00	0,00	414,00
			Mes 1 42		3	16,17	63,26	-72,00	0,00	0,00	0,00	260,00
			Mes 2 43		2	2,09	48,77	-73,00	0,00	0,00	0,00	153,00
			Mes 3 44		1	2,34	43,59	-73,00	0,00	0,00	0,00	146,00
	gE/E		Mes 1 42		3	2,14	80,48	-149,00	0,00	0,00	0,00	362,00
			Mes 2 43		2	-11,23	59,14	-218,00	0,00	0,00	0,00	152,00
			Mes 3 42		3	-1,93	76,17	-226,00	0,00	0,00	0,00	217,00
			Mes 1 42		3	3,05	51,88	-135,00	0,00	0,00	0,00	157,00
	gEVAR/E		Mes 2 43		2	-12,88	47,07	-145,00	0,00	0,00	0,00	78,00
			Mes 3 43		2	-4,91	46,80	-145,00	0,00	0,00	0,00	73,00
			Mes 1 9		1	23,22	45,52	-61,00	0,00	4,00	66,00	67,00
			Mes 2 9		1	200,56	477,92	-61,00	0,00	67,00	133,00	1463,00
	gEVAR/Y		Mes 3 9		1	15,89	65,31	-67,00	0,00	0,00	65,00	140,00
			Mes 1 10		0	-75,50	120,41	-335,00	-142,00	-34,00	0,00	63,00
			Mes 2 9		1	-68,11	59,39	-142,00	-131,00	-67,00	0,00	0,00
			Mes 3 10		0	-27,00	56,93	-134,00	-68,00	0,00	0,00	67,00
CD8-IFN γ Mezcla de gE	VAR/E		Mes 1 42		3	-15,52	75,76	-278,00	0,00	0,00	0,00	193,00
			Mes 2 42		3	2,43	62,84	-139,00	0,00	0,00	0,00	192,00
			Mes 3 44		1	-15,32	79,50	-347,00	0,00	0,00	0,00	75,00
			Mes 1 42		3	16,93	72,52	-109,00	0,00	0,00	0,00	282,00
	gE/E		Mes 2 43		2	23,58	84,49	-109,00	0,00	0,00	65,00	367,00
			Mes 3 42		3	18,57	70,71	-66,00	0,00	0,00	0,00	392,00
			Mes 1 42		3	13,55	62,27	-146,00	0,00	0,00	0,00	229,00
			Mes 2 43		2	-0,47	40,58	-147,00	0,00	0,00	0,00	74,00
	gEVAR/E		Mes 3 43		2	48,56	146,44	-144,00	0,00	0,00	68,00	781,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	POST	N	N perd.	Media	DT	Min	Q1	Mediana	Q3	Máx
	Varilrix	gE/Y	Mes 1	9	1	86,67	344,40	-284,00	0,00	0,00	0,00	962,00
			Mes 2	9	1	460,11	1388,68	-215,00	0,00	0,00	66,00	4155,00
			Mes 3	9	1	-71,22	165,93	-425,00	0,00	0,00	0,00	68,00
		gEVAR/Y	Mes 1	10	0	-20,70	71,64	-139,00	-67,00	0,00	0,00	133,00
			Mes 2	9	1	6,78	136,42	-282,00	-1,00	0,00	67,00	204,00
			Mes 3	10	0	28,90	155,44	-282,00	0,00	0,50	146,00	273,00
		VAR/E	Mes 1	42	3	-23,81	304,92	-1513,00	0,00	0,00	73,00	561,00
			Mes 2	43	2	-53,65	284,04	-1449,00	0,00	0,00	65,00	289,00
			Mes 3	44	1	121,93	758,36	-610,00	-0,50	0,00	73,00	4889,00
	gE/E		Mes 1	42	3	74,10	267,93	-296,00	-2,00	0,00	71,00	1088,00
			Mes 2	43	2	-4,00	372,80	-1652,00	-66,00	0,00	68,00	1170,00
			Mes 3	42	3	37,74	175,85	-339,00	-3,00	0,00	74,00	670,00
		gEVAR/E	Mes 1	42	3	-0,81	360,67	-1999,00	0,00	0,00	73,00	694,00
			Mes 2	43	2	16,63	341,39	-1452,00	-66,00	0,00	72,00	1213,00
			Mes 3	43	2	119,21	197,20	-284,00	0,00	16,00	221,00	659,00
CD8-IL2	Mezcla de gE	gE/Y	Mes 1	9	1	39,11	127,97	-67,00	-61,00	0,00	67,00	344,00
			Mes 2	9	1	535,00	1604,48	-67,00	-61,00	0,00	67,00	4810,00
			Mes 3	9	1	8,67	71,13	-67,00	-61,00	0,00	65,00	140,00
		gEVAR/Y	Mes 1	10	0	-102,60	186,54	-469,00	-139,00	0,00	0,00	63,00
			Mes 2	9	1	-113,00	162,73	-413,00	-205,00	0,00	0,00	0,00
			Mes 3	10	0	33,80	125,98	-142,00	0,00	0,00	69,00	339,00
		VAR/E	Mes 1	42	3	-7,79	57,52	-148,00	0,00	0,00	0,00	152,00
			Mes 2	42	3	-2,90	68,64	-222,00	0,00	0,00	0,00	211,00
			Mes 3	44	1	-4,02	64,96	-222,00	0,00	0,00	0,00	151,00
	gE/E		Mes 1	42	3	2,00	52,68	-211,00	0,00	0,00	0,00	139,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	POST	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
			Mes 2	43	2	13,28	64,17	-211,00	0,00	0,00	65,00	218,00
			Mes 3	42	3	-4,19	59,14	-211,00	0,00	0,00	0,00	228,00
			Mes 1	42	3	19,67	59,09	-70,00	0,00	0,00	11,00	220,00
		gEVAR/E	Mes 2	43	2	18,05	48,05	-70,00	0,00	0,00	65,00	148,00
			Mes 3	43	2	40,63	153,41	-66,00	0,00	0,00	0,00	850,00
			Mes 1	9	1	49,00	156,22	-67,00	0,00	0,00	0,00	458,00
		gE/Y	Mes 2	9	1	125,00	298,57	-1,00	0,00	0,00	70,00	916,00
			Mes 3	9	1	-9,22	73,85	-81,00	-68,00	0,00	0,00	136,00
			Mes 1	10	0	-6,80	37,82	-68,00	0,00	0,00	0,00	66,00
		gEVAR/Y	Mes 2	9	1	23,22	76,53	-68,00	0,00	0,00	66,00	141,00
			Mes 3	10	0	48,20	155,17	-68,00	0,00	0,00	0,00	480,00
			Mes 1	42	3	-23,52	167,46	-648,00	-67,00	0,00	69,00	211,00
		VAR/E	Mes 2	43	2	-10,63	110,07	-289,00	-72,00	0,00	1,00	361,00
			Mes 3	44	1	46,75	299,86	-687,00	0,00	0,00	69,00	1771,00
			Mes 1	42	3	-10,98	155,68	-266,00	-110,00	0,00	0,00	539,00
CD8-TNF α	Mezcla de gE	gE/E	Mes 2	43	2	-40,56	207,85	-1030,00	-72,00	0,00	0,00	367,00
			Mes 3	42	3	13,12	137,98	-226,00	-71,00	0,00	60,00	662,00
			Mes 1	42	3	21,33	123,99	-425,00	-2,00	0,00	71,00	488,00
		gEVAR/E	Mes 2	43	2	29,33	179,40	-301,00	-66,00	0,00	68,00	831,00
			Mes 3	43	2	86,84	165,87	-136,00	0,00	0,00	199,00	709,00
			Mes 1	9	1	-22,33	33,50	-67,00	-67,00	0,00	0,00	0,00
		gE/Y	Mes 2	9	1	-7,44	40,26	-67,00	0,00	0,00	0,00	67,00
			Mes 3	9	1	0,56	59,77	-67,00	-1,00	0,00	0,00	140,00
			Mes 1	10	0	-34,00	65,20	-200,00	-67,00	0,00	0,00	0,00
		gEVAR/Y	Mes 2	9	1	-30,22	68,11	-200,00	0,00	0,00	0,00	1,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	POST	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
		VAR/E	Mes 3	10	0	-27,00	71,95	-200,00	-67,00	0,00	0,00	67,00
			Mes 1	42	3	-6,71	90,36	-278,00	0,00	0,00	0,00	210,00
			Mes 2	42	3	-6,67	78,03	-219,00	-1,00	0,00	0,00	209,00
		gE/E	Mes 3	44	1	-11,98	89,66	-347,00	0,00	0,00	0,00	206,00
			Mes 1	42	3	12,95	86,37	-184,00	0,00	0,00	7,00	421,00
			Mes 2	43	2	10,81	69,64	-220,00	0,00	0,00	65,00	220,00
		gEVAR/E	Mes 3	42	3	5,45	65,44	-140,00	0,00	0,00	0,00	305,00
			Mes 1	42	3	14,10	72,50	-219,00	0,00	0,00	0,00	229,00
			Mes 2	43	2	6,28	57,99	-219,00	0,00	0,00	0,00	148,00
		gE/Y	Mes 3	43	2	39,09	129,10	-219,00	0,00	0,00	68,00	639,00
			Mes 1	9	1	76,33	232,77	-71,00	0,00	0,00	0,00	690,00
			Mes 2	9	1	468,78	1436,63	-143,00	0,00	0,00	0,00	4297,00
		gEVAR/Y	Mes 3	9	1	-86,11	218,67	-632,00	-1,00	0,00	0,00	70,00
			Mes 1	10	0	-14,10	70,26	-141,00	-66,00	0,00	0,00	133,00
			Mes 2	9	1	29,89	146,91	-213,00	-66,00	0,00	69,00	273,00
Varilrix		VAR/E	Mes 3	10	0	8,60	118,21	-213,00	-66,00	0,00	72,00	214,00
			Mes 1	42	3	-40,52	354,84	-1873,00	-68,00	0,00	69,00	491,00
			Mes 2	43	2	-51,70	327,59	-1961,00	0,00	0,00	6,00	361,00
		gE/E	Mes 3	44	1	110,00	653,00	-991,00	0,00	0,00	73,00	4087,00
			Mes 1	42	3	52,86	220,80	-455,00	-4,00	0,00	71,00	869,00
			Mes 2	43	2	17,14	356,23	-1493,00	-19,00	0,00	71,00	1312,00
		gEVAR/E	Mes 3	42	3	15,07	172,57	-571,00	0,00	0,00	70,00	449,00
			Mes 1	42	3	15,48	312,96	-1711,00	0,00	0,00	134,00	694,00
			Mes 2	43	2	10,81	297,77	-1440,00	-66,00	0,00	67,00	838,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	POST	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
			Mes 3	43	2	109,00	211,09	-148,00	0,00	0,00	205,00	904,00
gE/Y = gE-AS1/18-30 años; gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 años VAR/E = Varilrix/50-70 años; gE/E = gE-AS1/50-70 años; gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años N = Número de sujetos con resultados disponibles; N perd. = número de sujetos con resultados perdidos DT = Desviación Típica Mín, Máx = Mínimo, Máximo Q1, Q3 = Primer, Tercer cuartil												

Tabla C.4. Tinción de Citocinas Intracelulares (ICS): estadística deductiva: valores P de las pruebas de Kruskal-Wallis para linfocitos T CD4 en POST-PRE (cohorte vacunada total)

Linfocitos T	Grupos comparados	Antígeno	Ensayo	Valor P el Mes 1-PRE	Valor P el Mes 2-PRE	Valor P el Mes 3-PRE
CD4	VAR\ E y gEVAR\ E	Reserva de gE	ALL DOUBLES	0,0000	0,0004	0,0000
			CD40L	0,0000	0,0002	0,0000
			IFN γ	0,0000	0,0429	0,0000
			IL2	0,0000	0,0000	0,0000
			TNF α	0,0000	0,0009	0,0000
		Varilrix	ALL DOUBLES	0,0078	0,1736	0,0000
			CD40L	0,0090	0,0727	0,0000
			IFN γ	0,0261	0,0447	0,0000
			IL2	0,0067	0,0575	0,0000
			TNF α	0,0620	0,1957	0,0000
	VAR\ E y gE\ E	Reserva de gE	ALL DOUBLES	0,0000	0,0004	0,0000
			CD40L	0,0000	0,0001	0,0000
			IFN γ	0,0001	0,0880	0,0000
			IL2	0,0000	0,0003	0,0000
			TNF α	0,0009	0,0018	0,0000
		Varilrix	ALL DOUBLES	0,5370	0,1120	0,0000
			CD40L	0,5137	0,2217	0,0000
			IFN γ	0,7205	0,2367	0,0000
			IL2	0,5791	0,3599	0,0000
			TNF α	0,8440	0,0880	0,0001
	gE\ E y gEVAR\ E	Reserva de gE	ALL DOUBLES	0,3100	0,6612	0,3060
			CD40L	0,3996	0,7134	0,3350
			IFN γ	0,2366	0,7134	0,6835
			IL2	0,4707	0,3629	0,4148
			TNF α	0,3923	0,7134	0,2480
		Varilrix	ALL DOUBLES	0,1034	0,0049	0,1231
			CD40L	0,1262	0,0054	0,1305
			IFN γ	0,0832	0,0021	0,0910
			IL2	0,0921	0,0040	0,0831

(continuación)

Linfocitos T	Grupos comparados	Antígeno	Ensayo	Valor P el Mes 1-PRE	Valor P el Mes 2-PRE	Valor P el Mes 3-PRE
			TNF α	<u>0,1179</u>	<u>0,0035</u>	<u>0,1372</u>
VAR/E = Varilrix/50-70 años						
gE/E = gE-AS1/50-70 años						
gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años						

Tabla C.4 suplementaria. Tinción de Citocinas Intracelulares (ICS): estadística deductiva: valores P de las pruebas de Kruskal-Wallis para linfocitos T CD8 en POST-PRE (cohorte vacunada total)

Linfocitos T	Grupos comparados	Antígeno	Descripción del Ensayo	Valor P el Mes 1-PRE	Valor P el Mes 2-PRE	Valor P el Mes 3-PRE
CD8	VAR\ E y gEVAR\ E	Reserva de gE	ALL DOUBLES	0,0575	0,2069	0,1364
			CD40L	0,1647	0,0113	0,1579
			IFN γ	0,1411	0,8759	0,0360
			IL2	0,0456	0,1080	0,1442
			TNF α	0,2938	0,3356	0,0499
		Varilrix	ALL DOUBLES	0,6363	0,8116	0,1785
			CD40L	0,6944	0,4151	0,9266
			IFN γ	0,5953	0,8108	0,0486
			IL2	0,6656	0,5567	0,1544
			TNF α	0,3677	0,8788	0,2679
	VAR\ E y gE\ E	Reserva de gE	ALL DOUBLES	0,2913	0,1159	0,9259
			CD40L	0,5885	0,2542	0,9217
			IFN γ	0,1900	0,3113	0,4158
			IL2	0,1687	0,1288	0,8127
			TNF α	0,3700	0,2008	0,8454
		Varilrix	ALL DOUBLES	0,9067	0,9436	0,4197
			CD40L	0,1382	0,4574	0,7783
			IFN γ	0,7445	0,6841	0,8567
			IL2	0,1893	0,3980	0,3536
			TNF α	0,6716	0,8132	0,6206
	gE\ E y gEVAR\ E	Reserva de gE	ALL DOUBLES	0,3308	0,6165	0,1380
			CD40L	0,4801	0,2231	0,1503
			IFN γ	0,9259	0,2911	0,1157
			IL2	0,4306	1,0000	0,0678
			TNF α	0,9797	0,6343	0,0646
		Varilrix	ALL DOUBLES	0,5447	0,7670	0,0227

(continuación)

Linfocitos T	Grupos comparados	Antígeno	Descripción del Ensayo	Valor P el Mes 1-PRE	Valor P el Mes 2-PRE	Valor P el Mes 3-PRE
			CD40L	0,2490	0,9913	0,8265
			IFN γ	0,4940	0,5395	0,0801
			IL2	0,0705	0,1827	0,0264
			TNF α	0,6200	0,7754	0,1098
VAR/E = Varilrix/50-70 años						
gE/E = gE-AS1/50-70 años						
gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años						

Tablas de linfoproliferación**Lista de tablas****PÁGINA**

- | | |
|----|--|
| 5 | Tabla L.1 Estadística descriptiva sobre el índice de estimulación para linfoproliferación (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Tabla L.2 Linfoproliferación: media geométrica del índice de estimulación (cohorte ATP para inmunogenicidad) |
| 10 | Tabla L.3 Linfoproliferación: estadística deductiva sobre índice de estimulación (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Tabla L.4 Linfoproliferación: n.º de veces que aumenta la media geométrica (GMR) (cohorte ATP para inmunogenicidad) |

Tabla L.1 Estadística descriptiva sobre el índice de estimulación para linfoproliferación (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Concentración	Antígeno estimulador	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
0,1CPAU/ml	VZV	VAR/E	Día 0	44	1	27,40	35,81	1,06	9,90	17,22	33,96	221,53
			Mes 1	44	1	29,82	25,70	0,94	9,36	23,66	45,66	92,16
			Mes 2	43	2	27,50	17,97	5,61	13,90	24,01	34,62	95,32
			Mes 3	43	2	29,34	24,53	6,72	13,62	20,55	36,93	124,46
		gE/E	Día 0	43	2	21,86	17,72	1,21	9,66	17,76	28,15	91,05
			Mes 1	42	3	28,36	23,99	2,55	12,13	21,85	31,99	107,18
			Mes 2	42	3	27,47	22,90	1,62	14,85	20,71	32,88	138,04
			Mes 3	42	3	28,52	17,80	2,16	15,28	24,92	40,87	87,26
		gE/Y	Día 0	10	0	37,50	16,31	9,36	28,85	33,88	43,11	67,30
			Mes 1	9	1	42,87	28,45	5,42	24,89	38,04	44,23	102,82
			Mes 2	10	0	47,78	29,73	12,35	24,79	42,91	63,27	108,21
			Mes 3	10	0	47,77	25,64	8,87	25,98	44,79	74,27	82,49
1 CPAU/ml	VZV	gEVAR/E	Día 0	42	2	19,30	21,14	1,35	6,27	17,79	22,49	136,88
			Mes 1	42	2	28,63	18,39	3,31	15,08	21,69	44,13	68,92
			Mes 2	42	2	30,92	24,15	1,97	11,97	23,06	49,92	96,33
			Mes 3	43	1	37,51	29,04	4,45	19,92	29,98	43,02	142,50
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	49,64	22,42	29,45	39,22	41,28	57,67	106,72
			Mes 1	10	0	54,43	29,44	18,42	27,53	49,96	77,50	105,66
			Mes 2	9	1	51,83	24,74	11,07	34,87	52,85	74,34	82,69
			Mes 3	10	0	47,69	21,37	16,19	34,27	50,79	66,25	77,75
		VAR/E	Día 0	44	1	35,73	29,28	0,81	15,47	27,32	49,16	143,45
			Mes 1	44	1	43,08	28,02	1,58	22,67	34,43	58,49	122,15
			Mes 2	43	2	50,16	87,00	12,27	23,16	34,68	41,08	586,25
			Mes 3	43	2	36,02	23,73	8,56	17,36	28,63	46,93	116,31
		gE/E	Día 0	43	2	32,54	26,56	4,59	17,91	27,88	39,18	139,71

(continuación)

Concentración	Antígeno estimulador	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
20 µg/ml	gE	gE/Y	Mes 1	42	3	35,02	25,59	1,54	19,97	28,32	37,30	110,93
			Mes 2	42	3	35,73	22,52	1,46	21,91	31,20	41,19	107,68
			Mes 3	42	3	37,34	19,84	8,37	20,36	32,55	52,92	85,04
			Día 0	10	0	43,97	23,26	9,30	31,05	43,43	53,02	87,99
			Mes 1	9	1	51,10	35,47	6,31	37,60	44,42	57,47	132,58
			Mes 2	10	0	54,24	20,58	16,73	44,20	51,53	71,02	88,07
			Mes 3	10	0	56,04	37,19	13,72	35,84	45,31	68,27	143,80
		gEVAR/E	Día 0	42	2	29,13	24,91	1,20	12,54	23,70	39,25	146,46
			Mes 1	42	2	39,10	23,60	3,01	22,28	33,18	52,91	108,05
			Mes 2	42	2	41,11	26,67	7,67	21,90	35,00	55,75	126,34
		gEVAR/Y	Mes 3	43	1	46,67	33,81	3,98	24,34	35,11	64,97	151,51
			Día 0	10	0	59,60	32,75	27,66	39,90	46,26	75,47	138,10
			Mes 1	10	0	71,90	45,92	21,95	24,54	61,95	117,28	145,08
		VAR/E	Mes 2	9	1	68,71	36,16	28,77	34,89	69,01	94,82	128,29
			Mes 3	10	0	67,50	34,90	18,29	36,67	62,03	92,64	118,24
			Día 0	44	1	2,85	3,08	0,77	1,24	1,68	2,81	14,30
20 µg/ml	gE	gE/E	Mes 1	44	1	3,53	3,87	0,57	1,34	2,03	4,31	20,96
			Mes 2	43	2	4,09	5,08	0,86	1,54	2,12	4,64	30,33
			Mes 3	43	2	3,66	3,01	0,60	1,53	2,48	5,72	14,05
		gE/E	Día 0	43	2	3,45	5,78	0,78	1,11	1,93	2,99	37,21
			Mes 1	42	3	12,69	10,72	0,76	5,41	8,88	17,63	45,95
			Mes 2	42	3	11,76	11,43	0,93	4,35	8,44	14,46	51,08
		gE/Y	Mes 3	42	3	30,34	21,83	1,97	15,69	21,16	40,12	101,46
			Día 0	10	0	2,62	1,24	1,01	1,75	2,18	3,71	4,88
			Mes 1	9	1	19,09	15,69	2,17	6,67	13,12	35,81	43,15

(continuación)

Concentración	Antígeno estimulador	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
4 µg/ml	gE		Mes 2	10	0	25,50	18,51	9,37	10,31	16,67	32,61	60,58
			Mes 3	10	0	37,46	21,69	4,72	27,78	31,11	52,84	76,56
			Día 0	42	2	3,84	7,70	0,59	1,17	1,49	3,61	49,50
		gEVAR/E	Mes 1	42	2	9,78	9,70	0,94	3,82	6,44	12,74	49,37
			Mes 2	42	2	9,89	8,26	0,79	3,88	8,90	13,30	43,68
			Mes 3	43	1	34,03	25,88	3,01	14,92	30,69	45,24	117,38
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	5,78	5,63	1,85	2,42	3,26	7,53	20,39
			Mes 1	10	0	19,80	16,75	5,89	9,80	13,77	18,38	51,54
			Mes 2	9	1	24,38	14,38	8,00	9,03	22,40	38,49	44,11
		VAR/E	Mes 3	10	0	33,17	19,70	6,72	11,15	32,50	52,45	58,00
			Día 0	44	1	2,19	2,64	0,67	1,14	1,37	2,30	14,80
			Mes 1	44	1	3,47	3,55	0,26	1,31	1,87	4,70	17,20
		gE/E	Mes 2	43	2	2,86	2,94	0,62	1,10	1,52	3,55	15,40
			Mes 3	43	2	3,30	2,69	0,47	1,36	2,36	4,20	11,36
			Día 0	43	2	2,74	4,00	0,29	1,04	1,37	3,24	25,55
		gE/Y	Mes 1	42	3	10,08	12,66	0,65	2,84	4,49	14,49	67,46
			Mes 2	42	3	8,07	8,23	0,87	2,88	4,02	10,16	38,39
			Mes 3	42	3	28,13	21,36	1,78	14,58	20,83	36,28	104,34
		gE/Y	Día 0	10	0	2,85	1,95	0,85	1,12	2,70	3,69	6,21
			Mes 1	9	1	14,39	15,26	0,83	5,17	9,06	13,73	49,06
			Mes 2	10	0	19,81	14,60	4,71	9,75	13,64	28,99	51,20
		gEVAR/E	Mes 3	10	0	32,53	17,61	3,93	26,84	32,60	43,71	56,99
			Día 0	42	2	3,30	6,69	0,66	1,11	1,56	2,64	43,49
			Mes 1	42	2	7,40	9,69	0,88	2,33	4,80	8,10	58,76
			Mes 2	42	2	6,94	6,77	0,91	2,25	5,37	9,28	40,34

(continuación)

Concentración	Antígeno estimulador	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
		gEVAR/Y	Mes 3	43	1	30,45	25,08	4,02	9,63	24,42	43,85	110,76
			Día 0	10	0	4,15	3,07	1,31	1,91	2,85	5,65	10,99
			Mes 1	10	0	15,96	10,92	3,86	10,96	13,00	15,98	40,77
			Mes 2	9	1	21,57	14,61	3,08	8,91	22,20	26,82	47,30
			Mes 3	10	0	30,11	19,58	3,58	8,61	30,13	51,66	54,23
gE/Y = gE-AS1/18-30 años												
gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 años												
VAR/E = Varilrix/50-70 años												
gE/E = gE-AS1/50-70 años												
gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años												
N = Número de sujetos con resultados disponibles												
N perd. = número de sujetos con resultados perdidos												
DT = Desviación Típica												
Mín, Máx = Mínimo, Máximo												
Q1, Q3 = Primer, Tercer cuartil												

Tabla L.2. Linfoproliferación: media geométrica del índice de estimulación (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Concentración	Antígeno estimulador	Grupo	Momento	N	N perd.	GMT	Mín.	Máx.
0,1 CPAU/ml	VZV	VAR/E	Día 0	44	1	15,69	1,06	221,53
			Mes 1	44	1	19,10	0,94	92,16
			Mes 2	43	2	22,62	5,61	95,32
			Mes 3	43	2	22,77	6,72	124,46
		gE/E	Día 0	43	2	15,38	1,21	91,05
			Mes 1	42	3	20,48	2,55	107,18
			Mes 2	42	3	21,23	1,62	138,04
			Mes 3	42	3	22,60	2,16	87,26
		gE/Y	Día 0	10	0	33,69	9,36	67,30
			Mes 1	9	1	33,79	5,42	102,82
			Mes 2	10	0	39,66	12,35	108,21
			Mes 3	10	0	40,08	8,87	82,49
		gEVAR/E	Día 0	42	2	12,94	1,35	136,88
			Mes 1	42	2	22,67	3,31	68,92
			Mes 2	42	2	22,03	1,97	96,33
			Mes 3	43	1	28,62	4,45	142,50
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	46,28	29,45	106,72
			Mes 1	10	0	46,68	18,42	105,66
			Mes 2	9	1	44,87	11,07	82,69
			Mes 3	10	0	42,48	16,19	77,75
1 CPAU/ml	VZV	VAR/E	Día 0	44	1	22,89	0,81	143,45
			Mes 1	44	1	33,48	1,58	122,15
			Mes 2	43	2	34,44	12,27	586,25
			Mes 3	43	2	29,76	8,56	116,31
		gE/E	Día 0	43	2	24,61	4,59	139,71
			Mes 1	42	3	27,63	1,54	110,93
			Mes 2	42	3	29,72	1,46	107,68
			Mes 3	42	3	31,84	8,37	85,04
		gE/Y	Día 0	10	0	37,53	9,30	87,99
			Mes 1	9	1	39,83	6,31	132,58
			Mes 2	10	0	49,89	16,73	88,07
			Mes 3	10	0	46,60	13,72	143,80

(continuación)

Concentración	Antígeno estimulador	Grupo	Momento	N	N perd.	GMT	Mín.	Máx.
		gEVAR/E	Día 0	42	2	20,59	1,20	146,46
			Mes 1	42	2	32,04	3,01	108,05
			Mes 2	42	2	33,52	7,67	126,34
			Mes 3	43	1	35,94	3,98	151,51
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	53,44	27,66	138,10
			Mes 1	10	0	57,76	21,95	145,08
			Mes 2	9	1	60,28	28,77	128,29
			Mes 3	10	0	58,44	18,29	118,24
		VAR/E	Día 0	44	1	2,05	0,77	14,30
			Mes 1	44	1	2,41	0,57	20,96
			Mes 2	43	2	2,75	0,86	30,33
			Mes 3	43	2	2,71	0,60	14,05
20 µg/ml	gE	gE/E	Día 0	43	2	2,15	0,78	37,21
			Mes 1	42	3	8,48	0,76	45,95
			Mes 2	42	3	7,76	0,93	51,08
			Mes 3	42	3	23,31	1,97	101,46
		gE/Y	Día 0	10	0	2,36	1,01	4,88
			Mes 1	9	1	12,71	2,17	43,15
			Mes 2	10	0	20,50	9,37	60,58
			Mes 3	10	0	30,14	4,72	76,56
		gEVAR/E	Día 0	42	2	2,08	0,59	49,50
			Mes 1	42	2	6,68	0,94	49,37
			Mes 2	42	2	7,09	0,79	43,68
			Mes 3	43	1	25,27	3,01	117,38
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	4,29	1,85	20,39
			Mes 1	10	0	15,21	5,89	51,54
			Mes 2	9	1	20,06	8,00	44,11
			Mes 3	10	0	26,11	6,72	58,00
4 µg/ml	gE	VAR/E	Día 0	44	1	1,63	0,67	14,80
			Mes 1	44	1	2,37	0,26	17,20
			Mes 2	43	2	2,03	0,62	15,40
			Mes 3	43	2	2,48	0,47	11,36
		gE/E	Día 0	43	2	1,75	0,29	25,55

(continuación)

Concentración	Antígeno estimulador	Grupo	Momento	N	N perd.	GMT	Mín.	Máx.
			Mes 1	42	3	5,74	0,65	67,46
			Mes 2	42	3	5,36	0,87	38,39
			Mes 3	42	3	20,95	1,78	104,34
		gE/Y	Día 0	10	0	2,26	0,85	6,21
			Mes 1	9	1	8,55	0,83	49,06
			Mes 2	10	0	15,55	4,71	51,20
			Mes 3	10	0	25,27	3,93	56,99
		gEVAR/E	Día 0	42	2	1,94	0,66	43,49
			Mes 1	42	2	4,64	0,88	58,76
			Mes 2	42	2	4,90	0,91	40,34
			Mes 3	43	1	21,47	4,02	110,76
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	3,31	1,31	10,99
			Mes 1	10	0	13,14	3,86	40,77
			Mes 2	9	1	16,14	3,08	47,30
			Mes 3	10	0	22,09	3,58	54,23

gE/Y = gE-AS1/18-30 años
gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 años
VAR/E = Varilrix/50-70 años
gE/E = gE-AS1/50-70 años
gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años
N = número de sujetos con resultados disponibles
N perd. = número de sujetos con resultados perdidos
GMT= Valor Medio Geométrico del título
LI, LS = Límite Inferior, Límite Superior del Intervalo de Confianza del 95%
Mín., Máx. = Mínimo, Máximo

Tabla L.3. Linfoproliferación: estadística deductiva sobre el índice de estimulación (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Grupos comparados	Concentración	Antígeno estimulador	Momento	valor P Kruskal-Wallis
gEY y gEVARY	0,1 CPAU/ml	VZV	Día 0	0,1509
			Mes 1	0,3272
			Mes 2	0,6242
			Mes 3	0,8206

(continuación)

Grupos comparados	Concentración	Antígeno estimulador	Momento	valor P Kruskal-Wallis
	1 CPAU/ml	VZV	Día 0	0,3643
			Mes 1	0,3691
			Mes 2	0,5676
			Mes 3	0,3643
	20 µg/ml	gE	Día 0	0,0963
			Mes 1	0,7440
			Mes 2	0,8065
			Mes 3	0,7624
	4 µg/ml	gE	Día 0	0,2899
			Mes 1	0,3691
			Mes 2	0,9349
			Mes 3	0,7624
VAR\ E y gE\ E	0,1 CPAU/ml	VZV	Día 0	0,9594
			Mes 1	0,9037
			Mes 2	0,7317
			Mes 3	0,6226
	1 CPAU/ml	VZV	Día 0	0,6899
			Mes 1	0,1062
			Mes 2	0,5041
			Mes 3	0,4657
	20 µg/ml	gE	Día 0	0,9526
			Mes 1	0,0000
			Mes 2	0,0000
			Mes 3	0,0000
	4 µg/ml	gE	Día 0	0,7342
			Mes 1	0,0002
			Mes 2	0,0000
			Mes 3	0,0000
gE\ E y gEVAR\ E	0,1 CPAU/ml	VzAg	Día 0	0,3794
			Mes 1	0,5489
			Mes 2	0,6939
			Mes 3	0,1903
	1 CPAU/ml	VzAg	Día 0	0,5097

(continuación)

Grupos comparados	Concentración	Antígeno estimulador	Momento	valor P Kruskal-Wallis
			Mes 1	0,2412
			Mes 2	0,3855
			Mes 3	0,3653
	20 µg/ml	gE	Día 0	0,6226
			Mes 1	0,1375
			Mes 2	0,6164
			Mes 3	0,5737
	4 µg/ml	gE	Día 0	0,6226
			Mes 1	0,4524
			Mes 2	0,8161
			Mes 3	0,9160
	VAR\ E y gEVAR\ E	0,1CPAU/ml	VzAg	Día 0
Mes 1				0,5922
Mes 2				0,8812
Mes 3				0,0913
1 CPAU/ml		VzAg	Día 0	0,2688
			Mes 1	0,5803
			Mes 2	0,7450
			Mes 3	0,1253
20 µg/ml		gE	Día 0	0,7690
			Mes 1	0,0000
			Mes 2	0,0000
			Mes 3	0,0000
4 µg/ml		gE	Día 0	0,3553
			Mes 1	0,0016
			Mes 2	0,0000
			Mes 3	0,0000
gE/Y = gE-AS1/18-30 años				
gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 años				
VAR/E = Varilrix/50-70 años				
gE/E = gE-AS1/50-70 años				
gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años				

Tabla L.4 Linfoproliferación: n.º de veces que aumenta la Media Geométrica (GMR) (cohorte ATP para inmunogenicidad)

Concentración	Antígeno estimulador	Grupo	Relación POST/PRE	N	N perd.	GMR	LI	LS	Mín	Máx
0,1 CPAU/ml	VZV	VAR/E	Mes 1/Mes 0	43	2	1,54	1,01	2,34	0,04	27,05
			Mes 2/Mes 0	42	3	1,65	1,05	2,58	0,09	52,56
			Mes 3/Mes 0	42	3	2,04	1,39	2,99	0,29	48,92
		gE/E	Mes 1/Mes 0	41	4	1,39	1,01	1,92	0,15	18,32
			Mes 2/Mes 0	41	4	1,42	0,94	2,12	0,02	20,08
			Mes 3/Mes 0	41	4	1,86	1,38	2,52	0,13	14,83
		gE/Y	Mes 1/Mes 0	9	1	0,68	0,28	1,61	0,05	1,53
			Mes 2/Mes 0	10	0	1,01	0,73	1,40	0,44	1,72
			Mes 3/Mes 0	10	0	1,16	0,88	1,53	0,61	2,17
		gEVAR/E	Mes 1/Mes 0	40	4	2,10	1,45	3,04	0,13	31,67
			Mes 2/Mes 0	40	4	2,06	1,36	3,11	0,06	58,19
			Mes 3/Mes 0	41	3	3,22	2,28	4,54	0,86	82,33
1 CPAU/ml	VZV	gEVAR/Y	Mes 1/Mes 0	10	0	0,87	0,63	1,20	0,34	1,44
			Mes 2/Mes 0	9	1	0,87	0,52	1,43	0,18	1,37
			Mes 3/Mes 0	10	0	0,64	0,37	1,11	0,12	1,06
		VAR/E	Mes 1/Mes 0	43	2	1,73	1,17	2,56	0,06	86,17
			Mes 2/Mes 0	42	3	1,63	1,06	2,51	0,08	124,71
			Mes 3/Mes 0	42	3	1,79	1,24	2,59	0,47	70,57
		gE/E	Mes 1/Mes 0	41	4	1,18	0,90	1,53	0,05	13,44
			Mes 2/Mes 0	41	4	1,16	0,82	1,64	0,01	18,94
			Mes 3/Mes 0	41	4	1,64	1,23	2,18	0,09	19,91
		gE/Y	Mes 1/Mes 0	9	1	0,75	0,32	1,73	0,05	1,38
			Mes 2/Mes 0	10	0	1,14	0,91	1,42	0,78	1,81
			Mes 3/Mes 0	10	0	1,21	1,01	1,46	0,83	1,69
		gEVAR/E	Mes 1/Mes 0	40	4	1,85	1,40	2,43	0,46	15,65

(continuación)

Concentración	Antígeno estimulador	Grupo	Relación POST/PRE	N	N perd.	GMR	LI	LS	Mín	Máx
20 µg/ml			Mes 2/Mes 0	40	4	1,82	1,33	2,49	0,13	48,63
			Mes 3/Mes 0	41	3	2,52	1,88	3,38	0,88	80,53
			Mes 1/Mes 0	10	0	0,93	0,75	1,17	0,48	1,33
		gEVAR/Y	Mes 2/Mes 0	9	1	0,98	0,79	1,22	0,60	1,26
			Mes 3/Mes 0	10	0	0,76	0,46	1,26	0,15	1,29
			Mes 1/Mes 0	43	2	1,35	1,04	1,75	0,16	11,02
	gE	VAR/E	Mes 2/Mes 0	42	3	1,46	1,10	1,94	0,27	20,90
			Mes 3/Mes 0	42	3	1,90	1,42	2,54	0,39	26,66
			Mes 1/Mes 0	41	4	4,26	2,98	6,07	0,22	74,67
		gE/E	Mes 2/Mes 0	41	4	3,62	2,41	5,46	0,05	28,79
			Mes 3/Mes 0	41	4	13,90	9,16	21,07	0,31	205,73
			Mes 1/Mes 0	9	1	3,84	1,17	12,65	0,11	12,75
4 µg/ml		gE/Y	Mes 2/Mes 0	10	0	7,45	5,15	10,77	3,91	15,23
			Mes 3/Mes 0	10	0	12,50	7,41	21,10	3,14	37,77
			Mes 1/Mes 0	40	4	3,89	2,90	5,22	0,95	28,69
		gEVAR/E	Mes 2/Mes 0	40	4	3,86	2,54	5,87	0,03	38,27
			Mes 3/Mes 0	41	3	17,92	12,65	25,38	1,38	172,56
			Mes 1/Mes 0	10	0	3,07	1,40	6,72	0,38	15,77
	gE	gEVAR/Y	Mes 2/Mes 0	9	1	4,09	2,10	7,98	1,85	15,42
			Mes 3/Mes 0	10	0	4,25	1,60	11,30	0,28	15,60
			Mes 1/Mes 0	43	2	1,75	1,36	2,25	0,08	8,82
		VAR/E	Mes 2/Mes 0	42	3	1,40	1,03	1,89	0,12	36,27
			Mes 3/Mes 0	42	3	2,17	1,60	2,95	0,51	66,05
			Mes 1/Mes 0	41	4	3,32	2,34	4,69	0,31	36,29
			Mes 2/Mes 0	41	4	3,10	2,02	4,76	0,04	25,22

(continuación)

Concentración	Antígeno estimulador	Grupo	Relación POST/PRE	N	N perd.	GMR	LI	LS	Mín	Máx	
		gE/Y	Mes 3/Mes 0	41	4	14,32	9,39	21,82	0,26	110,97	
			Mes 1/Mes 0	9	1	2,88	0,75	11,06	0,07	21,03	
			Mes 2/Mes 0	10	0	5,91	3,32	10,52	2,49	31,74	
			Mes 3/Mes 0	10	0	10,95	5,62	21,37	3,07	48,19	
		gEVAR/E	Mes 1/Mes 0	40	4	2,90	2,26	3,71	0,54	22,40	
			Mes 2/Mes 0	40	4	2,96	2,08	4,21	0,10	35,98	
			Mes 3/Mes 0	41	3	16,40	11,62	23,15	1,51	237,09	
			Mes 1/Mes 0	10	0	3,43	1,61	7,32	0,41	16,60	
		gEVAR/Y	Mes 2/Mes 0	9	1	3,98	1,76	9,01	0,91	31,37	
			Mes 3/Mes 0	10	0	4,65	1,72	12,60	0,30	19,48	
			gE/Y = gE-AS1/18-30 años gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 años VAR/E = Varilrix/50-70 años gE/E = gE-AS1/50-70 años gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 años N = Número de sujetos con resultados disponibles N perd. = número de sujetos con resultados perdidos GMR = Relación de la Media Geométrica LI, LS = Límite Inferior, Límite Superior del Intervalo de Confianza del 95 % para GMR Mín, Máx = Mínimo, Máximo								

Conclusiones

La vacuna gE AS1 y la administración concomitante de gE AS1 con la cepa OKA provocan ambas una buena respuesta inmune en comparación con la respuesta obtenida por la cepa OKA sola.

Listado de secuencias

5 <110> Glaxosmithkline biologicals

<120> vacuna

<130> VB61301

<160> 1

<170> FastSEQ para Windows Version 4.0

10 <210> 1

<211> 546

<212> PRT

<213> virus de la varicela zóster gE

<400> 1

```

Met Gly Thr Val Asn Lys Pro Val Val Gly Val Leu Met Gly Phe Gly
 1           5           10           15
Ile Ile Thr Gly Thr Leu Arg Ile Thr Asn Pro Val Arg Ala Ser Val
          20           25           30
Leu Arg Tyr Asp Asp Phe His Ile Asp Glu Asp Lys Leu Asp Thr Asn
          35           40           45
Ser Val Tyr Glu Pro Tyr Tyr His Ser Asp His Ala Glu Ser Ser Trp
          50           55           60
Val Asn Arg Gly Glu Ser Ser Arg Lys Ala Tyr Asp His Asn Ser Pro
65           70           75           80
Tyr Ile Trp Pro Arg Asn Asp Tyr Asp Gly Phe Leu Glu Asn Ala His
          85           90           95
Glu His His Gly Val Tyr Asn Gln Gly Arg Gly Ile Asp Ser Gly Glu
          100          105          110
Arg Leu Met Gln Pro Thr Gln Met Ser Ala Gln Glu Asp Leu Gly Asp
          115          120          125
Asp Thr Gly Ile His Val Ile Pro Thr Leu Asn Gly Asp Asp Arg His
          130          135          140
Lys Ile Val Asn Val Asp Gln Arg Gln Tyr Gly Asp Val Phe Lys Gly
145          150          155          160
Asp Leu Asn Pro Lys Pro Gln Gly Gln Arg Leu Ile Glu Val Ser Val
          165          170          175

```

15

ES 2 618 037 T3

Glu	Glu	Asn	His	Pro	Phe	Thr	Leu	Arg	Ala	Pro	Ile	Gln	Arg	Ile	Tyr	180	185	190
Gly	Val	Arg	Tyr	Thr	Glu	Thr	Trp	Ser	Phe	Leu	Pro	Ser	Leu	Thr	Cys	195	200	205
Thr	Gly	Asp	Ala	Ala	Pro	Ala	Ile	Gln	His	Ile	Cys	Leu	Lys	His	Thr	210	215	220
Thr	Cys	Phe	Gln	Asp	Val	Val	Val	Asp	Val	Asp	Cys	Ala	Glu	Asn	Thr	225	230	235
Lys	Glu	Asp	Gln	Leu	Ala	Glu	Ile	Ser	Tyr	Arg	Phe	Gln	Gly	Lys	Lys	245	250	255
Glu	Ala	Asp	Gln	Pro	Trp	Ile	Val	Val	Asn	Thr	Ser	Thr	Leu	Phe	Asp	260	265	270
Glu	Leu	Glu	Leu	Asp	Pro	Pro	Glu	Ile	Glu	Pro	Gly	Val	Leu	Lys	Val	275	280	285
Leu	Arg	Thr	Glu	Lys	Gln	Tyr	Leu	Gly	Val	Tyr	Ile	Trp	Asn	Met	Arg	290	295	300
Gly	Ser	Asp	Gly	Thr	Ser	Thr	Tyr	Ala	Thr	Phe	Leu	Val	Thr	Trp	Lys	305	310	315
Gly	Asp	Glu	Lys	Thr	Arg	Asn	Pro	Thr	Pro	Ala	Val	Thr	Pro	Gln	Pro	325	330	335
Arg	Gly	Ala	Glu	Phe	His	Met	Trp	Asn	Tyr	His	Ser	His	Val	Phe	Ser	340	345	350
Val	Gly	Asp	Thr	Phe	Ser	Leu	Ala	Met	His	Leu	Gln	Tyr	Lys	Ile	His	355	360	365
Glu	Ala	Pro	Phe	Asp	Leu	Leu	Leu	Glu	Trp	Leu	Tyr	Val	Pro	Ile	Asp	370	375	380
Pro	Thr	Cys	Gln	Pro	Met	Arg	Leu	Tyr	Ser	Thr	Cys	Leu	Tyr	His	Pro	385	390	395
Asn	Ala	Pro	Gln	Cys	Leu	Ser	His	Met	Asn	Ser	Gly	Cys	Thr	Phe	Thr	405	410	415
Ser	Pro	His	Leu	Ala	Gln	Arg	Val	Ala	Ser	Thr	Val	Tyr	Gln	Asn	Cys	420	425	430
Glu	His	Ala	Asp	Asn	Tyr	Thr	Ala	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ile	Ser	His	Met	435	440	445
Glu	Pro	Ser	Phe	Gly	Leu	Ile	Leu	His	Asp	Gly	Gly	Thr	Thr	Leu	Lys	450	455	460
Phe	Val	Asp	Thr	Pro	Glu	Ser	Leu	Ser	Gly	Leu	Tyr	Val	Phe	Val	Val	465	470	475
Tyr	Phe	Asn	Gly	His	Val	Glu	Ala	Val	Ala	Tyr	Thr	Val	Val	Ser	Thr	485	490	495
Val	Asp	His	Phe	Val	Asn	Ala	Ile	Glu	Glu	Arg	Gly	Phe	Pro	Pro	Thr			

ES 2 618 037 T3

	500		505		510										
Ala	Gly	Gln	Pro	Pro	Ala	Thr	Thr	Lys	Pro	Lys	Glu	Ile	Thr	Pro	Val
	515				520					525					
Asn	Pro	Gly	Thr	Ser	Pro	Leu	Ile	Arg	Tyr	Ala	Ala	Trp	Thr	Gly	Gly
	530					535					540				
Leu	Ala														
545															

REIVINDICACIONES

1. Uso de un antígeno gE de VZV en la preparación de un medicamento para administración concomitante o secuencial con un VZV atenuado vivo para evitar o disminuir la gravedad de herpes zóster y/o neuralgia postherpética en individuos en riesgo de tales enfermedades en el que el antígeno gE de VZV es el antígeno GE truncado para eliminar la región de unión carboxiterminal y el antígeno de VZV se administra con un adyuvante que comprende 3D-MPL, QS21 y liposomas que comprenden colesterol.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que el VZV atenuado vivo es una cepa OKA de VZV atenuada.
3. Uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el antígeno gE de VZV se administra en un enfoque de estímulo primario antes del VZV atenuado vivo.
4. Uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el antígeno gE de VZV se administra en un enfoque de estímulo primario después del VZV atenuado vivo.
5. Un kit que comprende un VZV atenuado vivo y por separado, un antígeno gE de VZV truncado para eliminar la región de unión carboxiterminal en combinación con un adyuvante que comprende 3D-MPL, QS21 y liposomas que comprenden colesterol, los componentes adecuados para administración concomitante o secuencial, o para mezclar como una composición individual antes de administrar.
6. Un antígeno gE de VZV truncado para eliminar la región de unión carboxiterminal en combinación con un adyuvante que comprende 3D-MPL, QS21 y liposomas que comprenden colesterol para su uso como un medicamento para administración concomitante o secuencial con un VZV atenuado vivo para evitar o disminuir la gravedad de herpes zóster y/o neuralgia postherpética en individuos en riesgo de tales enfermedades.
7. Un antígeno gE de VZV para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el antígeno gE de VZV se administra en un enfoque de estímulo primario antes del VZV atenuado vivo.
8. Un antígeno gE de VZV para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el antígeno gE de VZV se administra en un enfoque de estímulo primario después del VZV atenuado vivo.
9. Un antígeno gE de VZV para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que el VZV atenuado vivo es una cepa OKA de VZV atenuada.
10. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, kit de acuerdo con la reivindicación 5 o antígeno gE de VZV de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que el antígeno gE de VZV tiene la secuencia de SEC ID N.º: 1.

Figura 1

```

1  MGTVNKPVVG VLMGFGIITG TLRITNPVRA SVLRYDDFHI DEDKLDTSNV YEPYYHSDHA
61  ESSWVNRGES SRKAYDHNSP YIWPRNDYDG FLENAHEHHG VYNQGRGIDS GERLMQPTQM
121 SAQEDLGDDT GIHVIPTLNG DDRHKIVNVD QRQYGDVFKG DLNPKPQGQR LIEVSVEENH
181 PFTLRAPIQR IYGVRYTETW SFLPSLTCTG DAAPAIQHIC LKHTTCFQDV VVDVDCAENT
241 KEDQLAEISY RFQGKKEADQ PWIVVNTSTL FDELELDPPE IEPGVLKVLK TEKQYLGVIYI
301 WNMRGSDGTS TYATFLVTWK GDEKTRNPTP AVTPQPRGAE FHMWNYHSHV FSVGDTFSLA
361 MHLQYKIHEA PFDLLEWLY VPIDPTCQPM RLYSTCLYHP NAPQCLSHMN SGCTFTSPHL
421 AQRVASTVYQ NCEHADNYTA YCLGISHMEP SFGLILHDGG TTLKFVDTPPE SLISGLYVFVV
481 YFNGHVEAVA YTVVSTVDHF VNAIEERGFP PTAGQPPATT KPKEITPVNP GTSPLIRYAA
541 WTGGLA

```

Figura 2

estudio CRD-004: resultados humorales

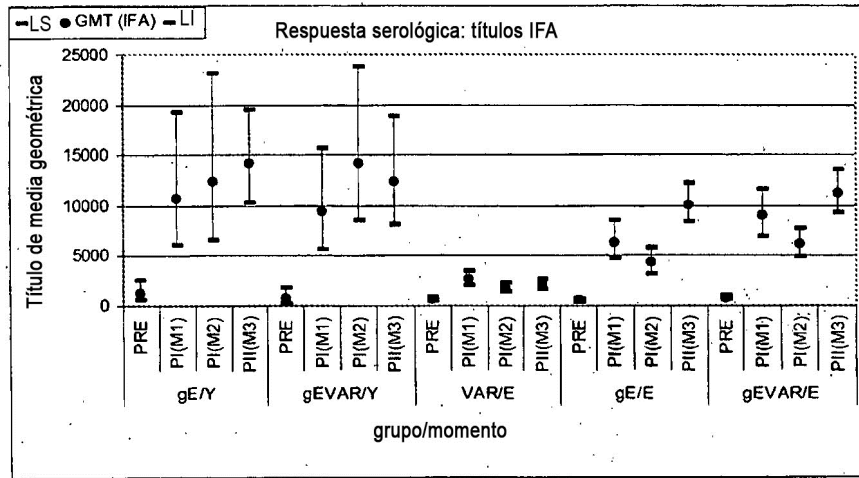


Figura 3

estudio CRD-004: resultados humorales

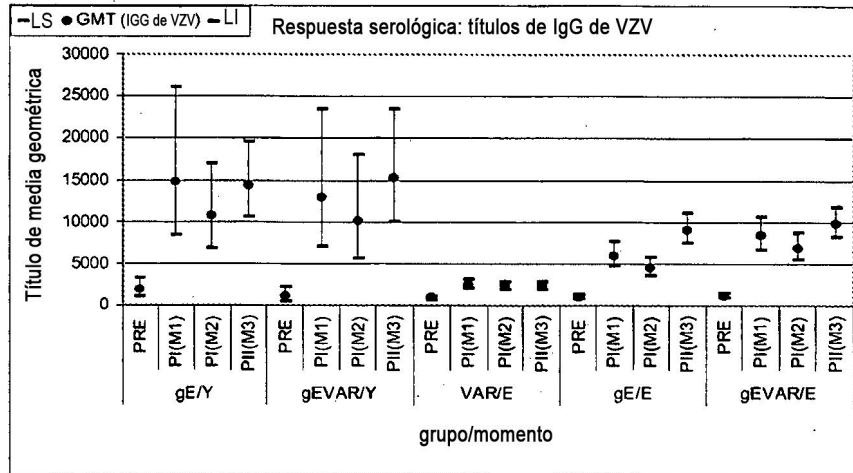


Figura 4

estudio CRD-004: resultados humorales

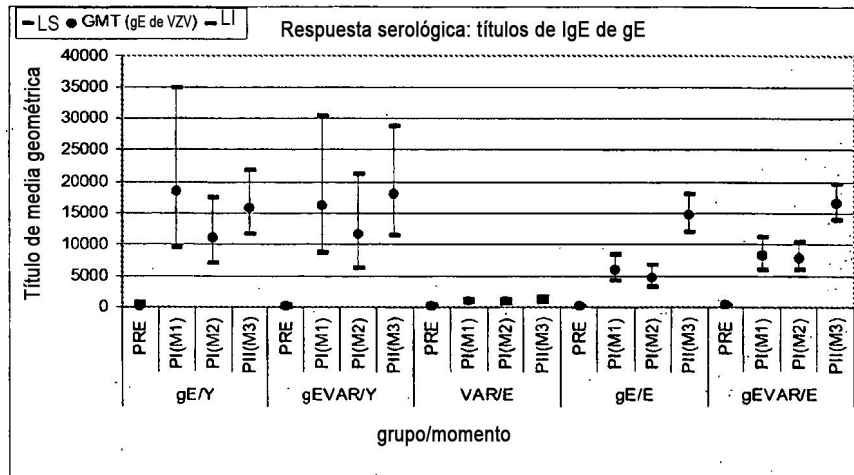


Figura 5

estudio CRD-004: resultados de CMI (ICS)

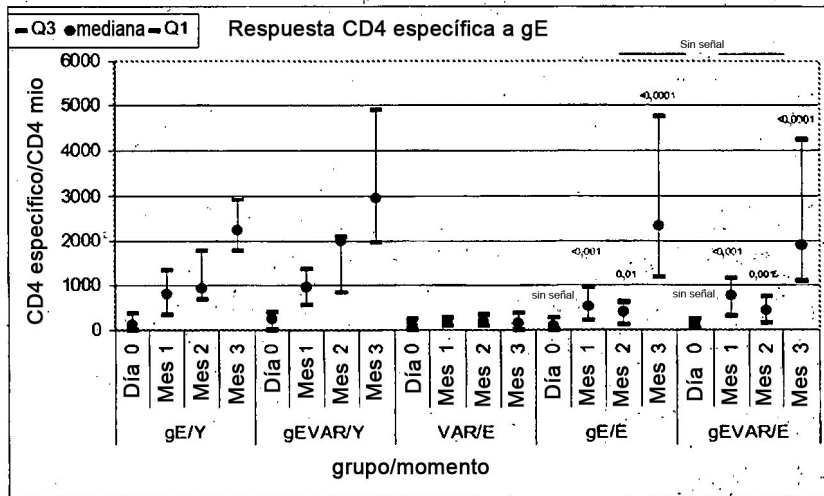


Figura 6

estudio CRD-004: resultados de CMI (ICS)

