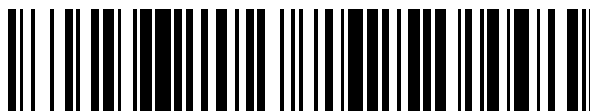


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 054**

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 10188215 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2301955**

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:

06.07.2018

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 2 675 054 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 inmunosuprimidos, el VZV puede ser mortal. Igualmente, 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 VAZ (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 proporciona el uso de una composición inmunógena que comprende gE de VZV, en la que gE es un truncamiento C-terminal para eliminar la región de unión carboxiterminal y en la que gE no está en forma de una proteína de fusión y un coadyuvante TH1 que comprende QS21 y 3D-MPL, en la preparación de un medicamento para la prevención o mejora de las culebrillas y/o la neuralgia post-herpética en una población de individuos mayores de 50 años e individuos inmunocomprometidos. La invención también proporciona un kit que comprende como componentes separados, el adyuvante TH-1 y el antígeno gE de VZV como se ha definido anteriormente, adecuado para la preparación extemporánea de una composición de vacuna, para su uso en la prevención o mejora de las culebrillas y/o la neuralgia post-herpética en una población de individuos mayores de 50 años e individuos inmunocomprometidos. La invención proporciona adicionalmente gE de VZV que es un truncamiento C-terminal para eliminar la región de unión carboxiterminal y que no está en forma de una proteína de fusión para su uso en la prevención o la mejora de las culebrillas y/o la neuralgia post-herpética en una población de individuos mayores de 50 años e individuos inmunocomprometidos en los que el gE de VZV se administra en combinación con un adyuvante TH-1 que comprende QS21 y 3D-MPL.

Figuras

40 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 que usan composiciones como se definen en las reivindicaciones.

Las Figuras 5 y 6 divulgan la inmunidad mediada por células obtenida en ensayos clínicos en seres humanos usando composiciones como se definen en las reivindicaciones.

45 **Descripción detallada**

En un 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 prevenir y/o reducir la gravedad de herpes zóster y/o neuralgia postherpética (PHN). Para evitar dudas, la divulgación 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 divulgación 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 de herpes zóster /PHN.

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

Cuando 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 en la invención 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 divulgación. También son adecuadas para usar de acuerdo con la divulgación cepas de VZV inactivados completos tales como la OKA de VZV inactivado.

El antígeno de VZV para usar de acuerdo con la divulgación puede ser cualquier antígeno de VZV adecuado o sus derivados inmunógenos, 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 completo, una respuesta inmune que está mejorada con respecto a la producida por la cepa atenuada viva / cepa inactivada completa 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 completa 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 completa 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 completa 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 completa 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 cualquiera de las realizaciones de la presente invención.

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 la prevención y/o reducción de la gravedad de herpes zóster o PHN en seres humanos mayores de 50 años, como se define en las reivindicaciones. En un aspecto, la divulgación se refiere al uso de las composiciones y enfoques de la invención en la prevención y/o reducción de la gravedad de herpes zóster o PHN en individuos inmunocomprometidos, tales como pacientes que han sufrido trasplante o los que son seropositivos al VIH, como se define en las reivindicaciones.

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) con antisuero 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 su derivado inmunógeno.

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 describe gE y su producción.

En un aspecto, gE es un gE truncado que tiene la secuencia de la Figura 1 en el presente documento y como se describe 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, gI, 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:

- Mayores respuestas de linfocitos T CD4 o CD8 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.

En un aspecto, el VZV vivo atenuado o el VZV muerto y el antígeno de VZV o derivados antigénicos 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.

En un aspecto la divulgación se refiere a la combinación del antígeno gE y la cepa OKA, usados para la administración concomitante o secuencial, en cualquier orden. Cuando la administración es concomitante entonces 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.

La 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 en un aspecto gE o derivado inmunógeno del mismo.

La composición combinada, o cualquiera o ambos de los componentes individuales puede comprender además un coadyuvante o inmunoestimulante tal como pero no limitado a lípido A destoxificado de cualquier origen y derivados

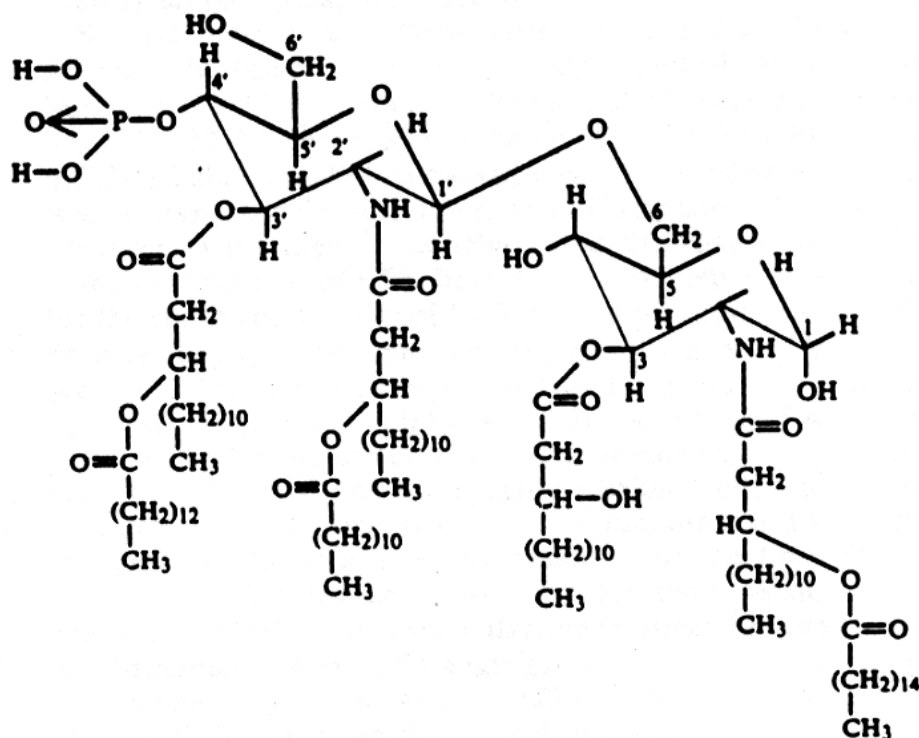
no tóxicos de lípido A, saponinas y otros reactivos, capaces de forma adecuada de estimular una respuesta tipo TH1.

En un aspecto la composición comprende un coadyuvante capaz de estimular una respuesta tipo TH1.

- 5 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 humorales al antígeno.

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 and Coffman (Mosmann, T.R. and 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.

Sistemas coadyuvantes 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 coadyuvantes 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 describe 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 μ m 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 coadyuvantes 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 en el documento EP 0 549 074 B1). En el contexto de la presente invención, el coadyuvante 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 otro aspecto 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 coadyuvantes en vacunas para la administración sistémica. La actividad coadyuvante 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 coadyuvantes 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).

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. La combinación de QS21 con 3D MPL se usa en el contexto de la presente invención. En un aspecto el coadyuvante para usar en la invención comprende QS21 y una formulación liposomal que comprende colesterol y 3D MPL.

Una formulación coadyuvante particularmente potente 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 usar en la presente invención. Por consiguiente en un aspecto se proporciona una composición que comprende un antígeno de VZV o derivado de la presente invención 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.

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

Una elección de coadyuvante 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.

En un aspecto se usa con gE o con derivado inmunógeno del mismo una combinación de cualesquiera de los coadyuvantes 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 o con un VZV completo inactivado.

También se divulga 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 divulgación junto con un coadyuvante o combinación de coadyuvantes 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 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 en un aspecto se pueden usar de 25 - 100 µg de gE en seres humanos, tal como 40-100µg 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.

5 La(s) composición(es) 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 se puede usar en una composición de vacuna, opcionalmente en combinación con un coadyuvante y/o (otro) vehículo adecuado.

10 El antígeno de VZV y el VZV atenuado de 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 un aspecto, la administración de VZV atenuado vivo o VZV inactivado completo va seguida por un antígeno de VZV o uno de sus derivados inmunógenos. En otro aspecto la

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

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.

20 En un aspecto adicional se divulga 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.

En un aspecto, se divulga una pauta de inmunización de refuerzo en la que un antígeno de VZV, en un aspecto un antígeno con coadyuvante, se administra primero, después de lo que el sistema inmune se refuerza con la

25 administración de un VZV atenuado.

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 uno de sus derivados inmunógenos, coadyuvado con con QS21 (por ejemplo QS21 inactivado con colesterol como se describe anteriormente) y 3D-MPL y reforzar con la cepa OKA de VZV.

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

Un calendario de inmunización de refuerzo comprende, en un aspecto, la administración de un antígeno de VZV o uno de sus derivados inmunógenos, de forma adecuada un antígeno de VZV o derivado con coadyuvante, a 0

35 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.

En aún un aspecto adicional se divulga un kit que comprende un VZV atenuado vivo o VZV inactivado completo y un antígeno de VZV.

40 También se divulga un procedimiento para la fabricación de una composición inmunógena, comprendiendo el procedimiento combinar un VZV atenuado vivo/inactivado completo y un antígeno de VZV.

Se divulga adicionalmente el 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

45 zóster.

En un segundo aspecto de la divulgación se puede usar un antígeno gE, o derivado inmunógeno o fragmento inmunógeno del mismo con un coadyuvante 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 completa.

50 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 coadyuvante TH1.

Se divulga en particular el uso de una composición que comprende gE o un derivado inmunógeno o fragmento inmunógeno del mismo en combinación con un coadyuvante TH-1, en la preparación de un medicamento para la prevención o alivio de la reactivación de herpes zóster y/o neuralgia postherpética.

55 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 se usa un gE truncado en el que gE tiene un truncamiento en el extremo C terminal.

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

En el contexto de la invención, el gE carece de la región de unión carboxiterminal (adecuadamente aproximadamente los aminoácidos 547-623 de la secuencia tipo silvestre).

- 5 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 que 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.

- 10 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 coadyuvante (tal como un coadyuvante que contiene QS21, colesterol y 3D MPL) antes de su administración.

En un aspecto la composición o vacuna según se define por las reivindicaciones no comprende un antígeno de IE63 o una de sus porciones. En un aspecto la composición o vacuna según se define por las reivindicaciones no comprende ningún otro antígeno de VZV. En un aspecto la composición o vacuna según se define por las reivindicaciones no comprende ningún otro antígeno viral.

- 15 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.

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.

- 20 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.

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.

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

Así la invención se refiere al uso de una composición como se define en las reivindicaciones 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.

- 30 La invención se refiere también así a una composición como se define en las reivindicaciones para la prevención o mejora de la reactivación de herpes zóster y/o neuralgia postherpética, comprendiendo el procedimiento administrar una composición como se define por las reivindicaciones a un individuo como se define por las reivindicaciones.

En un aspecto la composición se usa en aquellos individuos en quienes no se ha reactivado el virus de la 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. 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.

- 35 Cuando se usa gE, después se usan adecuadamente 25 – 100 µg de gE, en un aspecto de 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 típica para una vacuna particular por estudios estándar que implican la observación de respuestas inmunes apropiadas en sujetos. Después de una vacunación inicial, los sujetos pueden recibir una o varias inmunizaciones de refuerzo después separadas de forma adecuada.

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

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

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

En un aspecto el coadyuvante TH-1 es cualquier coadyuvante 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 describe en los documentos WO 96/33739 y US6846489. Un coadyuvante alternativo comprende QS21 y 3D-MPL en una emulsión 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 se desvela un kit que comprende, como componentes separados, un coadyuvante 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 coadyuvante que comprende QS21 y liposomas que comprenden colesterol y 3D MPL.

- 5 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 divulgación 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 completo.
- 10 B Un procedimiento para prevenir y/o reducir 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 completo.
- C Un procedimiento para prevenir y/o reducir 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 uno de sus derivados inmunógenos y un VZV atenuado vivo o VZV inactivado completo.
- 15 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.
- 20 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 completo y por separado, un antígeno de VZV o derivado inmunógeno del mismo, los componentes adecuados para la administración concomitante o secuencial, o para mezclar como una composición única antes de la administración.
- 25 H Un procedimiento para la fabricación de una composición inmunógena, comprendiendo el procedimiento combinar un VZV atenuado vivo o VZV inactivado 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.
- 30 J Uso de una cepa de VZV inactivado 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 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 completo.
- 35 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.
- 40 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.
- 45 P Un uso, procedimiento, kit, 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.

5 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 coadyuvante capaz de estimular una respuesta tipo TH1.

La presente invención se ilustra por los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1

Se pueden establecer tres grupos experimentales para estudiar la invención:

		Pauta de administración
1	50 µg gE + coadyuvante 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

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

Varilrix™ es una cepa OKA disponible de forma comercial.

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 (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:

- 20 a Linfoproliferación (datos expresados como Índice de estimulación [SI]): media geométrica, número de veces que aumenta la media geométrica y % de pacientes que responden
 b Análisis de la expresión de IFN γ o IL2 o TNF α , 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

25 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.

La eficacia de otros antígenos o enfoques se puede valorar usando estas o similares técnicas y comparando los niveles previos 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:

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

35 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
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 coadyuvante 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 coadyuvante AS1 se preparó esencialmente como en el Ejemplo 1.1 del documento WO9633739. El coadyuvante comprende: liposomas, que a su vez comprenden dioleoil 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, el 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 (Na_2HPO_4 9 mM, KH_2PO_4 41 mM, NaCl 100 mM) a pH 6,1 y la mezcla se somete a una homogeneización previa, seguida de microfluidización a $103,4 \times 10^6$ Pa (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 higienizar 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 higienizar con hidróxido sódico y antes de cargar esta fracción, se acondiciona la columna en tampón de captura (KH_2PO_4 50 mM + sulfato amónico 1M pH 7,5). Después de cargar, se lava la columna con tampón KH_2PO_4 50 mM + $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 100 mM pH 7,5. El gE se eluye con el tampón KH_2PO_4 50 mM + $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 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 KH_2PO_4 50 mM + $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 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 higienizar, 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 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.

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 1 OD₂₈₀ = 1,75 mg/ml.

La solución que contiene gE se diafiltra frente a 10 volúmenes de tampón PBS modificado (= Na₂HPO₄·2H₂O 8,1 mM, KH₂PO₄ 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 OD₂₈₀ 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 x 10⁵ 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 0,5M. Luego se aclara todo y 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 x 10⁵ Pa 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 x 10⁴ Pa) y observar la formación de burbujas de aire. Este ensayo detecta cualesquiera divisiones grandes.
- el segundo ensayo: 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 coadyuvante AS1. La función de las sales inorgánicas es garantizar isotonicidad y el pH fisiológico.

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 ± 0,1 con HCl o NaCl o lo apropiado y se agita durante otros 10 minutos.

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

La vacuna gE-AS1 para administración se obtuvo mezclando la preparación de antígeno líquida con el coadyuvante AS1 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
Presentación	Vial de vidrio que contiene gE líquido
Volumen total de dosis*	0,7 ml (después de la reconstitución)
5 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
Volumen total de dosis*	0,5 ml

El componente gE AS1 se administró por inyección intramuscular.

10 El componente Varilrix se administró por inyección subcutánea.

Análisis de los resultados

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:

15 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.

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.

20 *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)

30 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 puede realizar el recuento de 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, se usará como antígeno o péptido de VZV derivado de proteínas de VZV 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.

35 *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, valor mediano).

40 **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)

45 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	
		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)

5 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%				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	
		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
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 hacen 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
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
	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
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

LISTA DE TABLAS – ANÁLISIS DE RESPUESTAS INMUNES MEDIADAS POR CÉLULAS

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)
20	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	Min.	Q1	Mediana	Q3	Max.
CD4 - ALL DOUBLES	Reserva 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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín.	Q1	Mediana	Q3	Máx.
			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	10	0	1188,40	580,19	412,00	783,00	1058,50	1535,00	2332,00
			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	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	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	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	Reserva 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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín.	Q1	Mediana	Q3	Máx.
			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
			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
		gE/E	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
Varilrix			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
		gE/Y	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
			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
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	1174,60	581,33	379,00	747,00	1061,50	1535,00	2327,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Min	Q1	Mediana	Q3	Máx
CD4 - IFN γ			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
		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
		gE/E	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
			Mes 2	43	2	868,70	1000,52	2,00	195,00	521,00	1020,00	4435,00
			Mes 3	43	2	2143,84	1963,92	64,00	840,00	1849,00	2508,00	9008,00
		gEVAR/E	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
CD4 - IFN γ	Reserva de gE	gEVAR/Y	Día 0	10	0	177,30	118,58	24,00	112,00	138,00	242,00	437,00
			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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín.	Q1	Mediana	Q3	Máx.
			Mes 3	10	0	2285,60	1272,75	1146,00	1243,00	1967,00	2691,00	5437,00
		VAR/E	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
			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
		gE/E	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
			Mes 3	43	2	1672,33	1602,24	1,00	596,00	1307,00	2104,00	6309,00
		gEVAR/E	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
		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
Varilrix			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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N per.	Media	DT	Mín.	Q1	Mediana	Q3	Máx.
CD4-IL2	Reserva de gE		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
		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
			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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín.	Q1	Mediana	Q3	Máx.
		gE/E	Mes 3	45	0	397,51	916,41	1,00	2,00	146,00	329,00	4728,00
			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
			Día 0	9	1	941,44	645,88	446,00	492,00	617,00	967,00	2217,00
		gEVAR/Y	Mes 1	9	1	1092,22	1164,69	1,00	249,00	469,00	1576,00	3480,00
			Mes 2	9	1	11482,00	1067,28	393,00	906,00	1148,00	1715,00	3938,00
			Mes 3	9	1	11551,22	851,75	484,00	869,00	1275,00	2083,00	3112,00
			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
		VAR/E	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
			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
			Mes 2	44	1	711,09	830,59	1,00	204,50	452,50	907,50	4261,00
		gE/E	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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
CD4-TNF α	Reserva de gE		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
		gEVAR/E	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
		gE/Y	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
		gEVAR/Y	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
		gE/E	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.
			Mes 3	43	2	1902,56	1602,67	1,00	779,00	1414,00	2860,00	7655,00
		gEVAR/E	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
		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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín.	Q1	Mediana	Q3	Máx.
			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
			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	Min.	Q1	Mediana	Q3	Máx.
CD8-ALL DOUBLES	Reserva 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
		gEVAR/Y	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
		gE/E	Día 0	44	1	23,64	50,66	1,00	1,00	1,00	1,00	221,00
			Mes 1	42	3	35,17	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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Min	Q1	Mediana	Q3	Máx
			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
			Día 0	10	0	42,30	68,03	1,00	1,00	1,00	67,00	214,00
			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
			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
		gEVAR/E	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
		CD8 - CD40L	Mes 3	45	0	304,16	520,03	1,00	1,00	143,00	290,00	2487,00
			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
			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
		gEVAR/Y	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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Min	Q1	Mediana	Q3	Máx
		VAR/E	Mes 3	10	0	164,20	315,17	1,00	1,00	2,00	204,00	1013,00
			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
			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
			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
			Mes 2	9	1	291,22	741,43	1,00	1,00	68,00	71,00	2264,00
Varilrix		gEVAR/Y	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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
CD8-IFNy	Reserva de gE	gEVAR/E	Mes 1	42	3	25,02	65,40	1,00	1,00	1,00	1,00	363,00
			Mes 2	43	2	11,16	30,54	1,00	1,00	1,00	1,00	154,00
			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
	gEVAR/Y	gEVAR/Y	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
			Mes 1	10	0	13,90	27,20	1,00	1,00	1,00	1,00	67,00
		VAR/E	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
			Día 0	44	1	30,77	74,58	1,00	1,00	1,00	1,00	348,00
		gE/E	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
		gEVAR/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
		gEVAR/E	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
			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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
	Varilrix	gE/Y	Mes 3	45	0	58,51	147,37	1,00	1,00	1,00	70,00	851,00
			Día 0	9	1	475,11	1319,18	1,00	1,00	1,00	1,00	3984,00
			Mes 1	9	1	561,78	1644,43	1,00	1,00	1,00	1,00	4946,00
			Mes 2	9	1	935,22	2701,84	1,00	1,00	1,00	70,00	8139,00
			Mes 3	9	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	223,32	719,34	1,00	1,00	1,00	134,00	4534,00
			Mes 1	43	2	208,47	507,58	1,00	1,00	70,00	213,00	3021,00
			Mes 2	44	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	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	228,79	542,44	1,00	1,00	70,00	206,00	2591,00
			Mes 3	43	2	235,33	490,73	1,00	1,00	69,00	189,00	2491,00
		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
CD8-IL2	Reserva de gE	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	Min	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
		gE/E	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
		gEVAR/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
	Varilrix	gE/Y	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
			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
		gEVAR/Y	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
			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
		VAR/E	Día 0	44	1	99,27	241,07	1,00	1,00	1,00	73,00	1223,00
			Mes 1	43	2	78,49	122,70	1,00	1,00	66,00	109,00	575,00
			Mes 2	44	1	97,00	226,12	1,00	1,00	1,00	75,50	1028,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Min	Q1	Mediana	Q3	Máx
CD8-TNF α		gE/E	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
			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
		gE/Y	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
			Mes 3	10	0	8,00	21,10	1,00	1,00	1,00	1,00	68,00
		VAR/E	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.
		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
	Varilrix	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
		gEVAR/Y	Día 0	10	0	35,60	68,51	1,00	1,00	1,00	67,00	214,00
			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
		VAR/E	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	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
		gEVAR/E	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
			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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín.	Q1	Mediana	Q3	Máx.
			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
			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												
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.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	Mezcla 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	Mezcla 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	Mezcla 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	
			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	Mezcla 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

(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
			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
			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	Min.	Q1	Media-na	Q3	Máx.
CD4 - ALL DOUBLES	Reserva 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	
		gEVAR/E	Mes 1	44	1	616,02	505,69	-184,00	165,00	597,50	902,00	11479,00 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	
Varilrix	gE/Y		Mes 1	9	1	256,89	842,23	-811,00	-214,00	-87,00	712,00	10467,00 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
			Mes 1	10	0	-98,40	1180,58	-1610,00	-647,00	-31,50	75,00	2732,00
		gEVAR/Y										

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín.	Q1	Media-na	Q3	Máx.
CD4 - CD40L	Reserva de gE		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
			Mes 1	42	3	366,95	798,30	-663,00	0,00	173,00	536,00	4145,00
		VAR/E	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
			Mes 1	42	3	524,74	946,86	-660,00	0,00	229,00	734,00	4178,00
		gE/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
		gEVAR/E	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
		gE/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
CD4 - CD40L	Reserva de gE	gEVAR/Y	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
		VAR/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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín.	Q1	Media- na	Q3	Máx.
			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
												2268,00
		gEVAR/E	Mes 1	44	1	603,75	496,38	-112,00	183,00	583,50	878,50	1185,00
			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
	Varilrix	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
		gEVARY	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
			Mes 3	10	0	2054,60	1759,67	36,00	554,00	1840,50	2421,00	6057,00
		VAR/E	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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín.	Q1	Media- na	Q3	Máx.
CD4 - IFN γ	Reserva 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	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
Varilrix	gE/Y	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	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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín.	Q1	Media-na	Q3	Máx.
CD4-IL2		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
	Reserva 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	2151,22	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
			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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Min.	Q1	Media- na	Q3	Máx.
		gEVAR/E	Mes 1	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
		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
		gEVAR/Y	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
			Mes 3	10	0	1717,20	1413,72	133,00	532,00	1356,50	2606,00	4739,00
		VAR/E	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
		gE/E	Mes 1	42	3	438,14	817,33	-695,00	-21,00	173,00	644,00	3233,00
			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	Mes 1	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
CD4-TNF α	Reserva de gE	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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N perd.	Media	DT	Mín.	Q1	Media- na	Q3	Máx.
		gEVAR/Y	Mes 1	10	0	532,30	452,83	-11,00	253,00	651,00	1572,00
			Mes 2	9	1	715,00	462,65	38,00	503,00	1039,00	1314,00
			Mes 3	10	0	1653,00	811,66	465,00	1195,00	1931,00	2902,00
		VAR/E	Mes 1	42	3	51,69	229,81	-470,00	-57,00	115,00	1215,00
			Mes 2	43	2	-86,14	688,49	-4412,00	-46,00	126,00	254,00
			Mes 3	44	1	77,75	960,07	-3944,00	-80,00	94,00	4212,00
		gE/E	Mes 1	42	3	325,40	519,68	-165,00	0,00	161,50	2302,00
			Mes 2	43	2	191,19	319,19	-246,00	0,00	119,00	1367,00
			Mes 3	42	3	1815,83	1594,15	-152,00	690,00	1389,50	7491,00
Varilrix		gEVAR/E	Mes 1	44	1	275,16	261,28	-156,00	57,50	480,00	1045,00
			Mes 2	45	0	164,93	267,03	-494,00	26,00	316,00	675,00
			Mes 3	45	0	1508,64	1548,74	-433,00	508,00	875,00	2193,00
		gE/Y	Mes 1	9	1	57,67	443,72	-683,00	-219,00	47,00	528,00
			Mes 2	9	1	450,11	411,03	-101,00	184,00	513,00	1364,00
			Mes 3	9	1	374,89	664,84	-945,00	113,00	637,00	1536,00
		gEVAR/Y	Mes 1	10	0	-156,30	634,57	-1203,00	-365,00	217,00	941,00
			Mes 2	9	1	1047,56	757,92	179,00	535,00	1585,00	2566,00
			Mes 3	10	0	1200,00	918,82	-123,00	626,00	1693,00	3132,00
		VAR/E	Mes 1	42	3	250,64	695,21	-805,00	-33,00	287,00	3707,00
			Mes 2	43	2	110,26	519,34	-1984,00	-121,00	294,00	1491,00
			Mes 3	44	1	210,23	548,98	-1984,00	-10,00	423,50	1806,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Min.	Q1	Media-na	Q3	Máx.
	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
			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	Reserva 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	142	3	-13,38	97,87	-278,00	-65,00	0,00	0,00	210,00
			Mes 2	142	3	-3,50	76,50	-222,00	-22,00	0,00	0,00	209,00
			Mes 3	144	1	-10,48	107,47	-347,00	-11,00	0,00	0,00	285,00
		gE/E	Mes 1	142	3	10,45	95,31	-211,00	0,00	0,00	1,00	421,00
			Mes 2	143	2	22,51	95,28	-220,00	0,00	0,00	70,00	367,00
			Mes 3	142	3	7,29	88,24	-211,00	0,00	0,00	0,00	460,00
		gEVAR/E	Mes 1	142	3	26,12	69,05	-71,00	0,00	0,00	68,00	295,00
			Mes 2	143	2	16,16	62,56	-147,00	0,00	0,00	67,00	201,00
			Mes 3	143	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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	POST	N	N perd.	Media	DT	Mín.	Q1	Mediana	Q3	Máx.
CD8-CD40L		VAR/E	Mes 3 10		0	56,10	163,61	-213,00	0,00	35,00	140,00	414,00
			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
			Mes 2 43		2	-10,51	382,79	-1736,00	-42,00	0,00	71,00	1242,00
			Mes 3 42		3	28,60	190,71	-423,00	-71,00	0,00	72,00	597,00
		gEVAR/E	Mes 1 42		3	5,90	351,50	-1924,00	-1,00	0,00	73,00	694,00
			Mes 2 43		2	15,98	365,42	-1594,00	-70,00	0,00	143,00	1213,00
			Mes 3 43		2	129,19	225,91	-149,00	0,00	16,00	265,00	916,00
	Reserva de gE gE/Y	gE/Y	Mes 1 9		1	24,11	127,75	-67,00	-61,00	0,00	0,00	344,00
			Mes 2 9		1	535,00	1604,13	-67,00	0,00	0,00	0,00	4810,00
			Mes 3 9		1	-13,89	55,72	-67,00	-67,00	0,00	0,00	69,00
		gEVAR/Y	Mes 1 10		0	-95,80	189,16	-469,00	-139,00	0,00	0,00	63,00
			Mes 2 9		1	-113,11	179,39	-413,00	-205,00	0,00	0,00	0,00
			Mes 3 10		0	34,10	138,26	-210,00	0,00	0,00	69,00	339,00
		VAR/E	Mes 1 42		3	-4,40	43,17	-141,00	0,00	0,00	0,00	152,00
			Mes 2 42		3	-7,29	37,64	-141,00	0,00	0,00	0,00	104,00
			Mes 3 44		1	-0,77	37,03	-73,00	0,00	0,00	0,00	102,00
		gE/E	Mes 1 42		3	1,45	39,39	-75,00	0,00	0,00	0,00	76,00
			Mes 2 43		2	6,33	45,80	-75,00	0,00	0,00	0,00	145,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	POST	N	N perd.	Media	DT	Min.	Q1	Mediana	Q3	Máx.
		gEVAR/E	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
			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
	Varilrix	gE/Y	Mes 1 9	1	1	-24,78	56,16	-138,00	-67,00	0,00	0,00	51,00
			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
			Mes 3 10	0	0	41,60	134,83	-68,00	0,00	0,00	0,00	414,00
			Mes 1 42	3	3	16,17	63,26	-72,00	0,00	0,00	0,00	260,00
			Mes 2 43	2	2	2,09	48,77	-73,00	0,00	0,00	0,00	153,00
CD8-IFN γ		VAR/E	Mes 3 44	1	1	2,34	43,59	-73,00	0,00	0,00	0,00	146,00
			Mes 1 42	3	3	2,14	80,48	-149,00	0,00	0,00	0,00	362,00
			Mes 2 43	2	2	-11,23	59,14	-218,00	0,00	0,00	0,00	152,00
			Mes 3 42	3	3	-1,93	76,17	-226,00	0,00	0,00	0,00	217,00
	gE/E	gEVAR/E	Mes 1 42	3	3	3,05	51,88	-135,00	0,00	0,00	0,00	157,00
			Mes 2 43	2	2	-12,88	47,07	-145,00	0,00	0,00	0,00	78,00
			Mes 3 43	2	2	-4,91	46,80	-145,00	0,00	0,00	0,00	73,00
			Mes 1 9	1	1	23,22	45,52	-61,00	0,00	4,00	66,00	67,00
	Reserva de gE	gE/Y	Mes 2 9	1	1	200,56	477,92	-61,00	0,00	67,00	133,00	1463,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	POST	N	N perd.	Media	DT	Mín.	Q1	Mediana	Q3	Máx .
			Mes 3	9	1	15,89	65,31	-67,00	0,00	0,00	65,00	140,00
		gEVAR/Y	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
		VAR/E	Mes 1	142	3	-15,52	75,76	-278,00	0,00	0,00	0,00	193,00
			Mes 2	142	3	2,43	62,84	-139,00	0,00	0,00	0,00	192,00
			Mes 3	144	1	-15,32	79,50	-347,00	0,00	0,00	0,00	75,00
		gE/E	Mes 1	142	3	16,93	72,52	-109,00	0,00	0,00	0,00	282,00
			Mes 2	143	2	23,58	84,49	-109,00	0,00	0,00	65,00	367,00
			Mes 3	142	3	18,57	70,71	-66,00	0,00	0,00	0,00	392,00
		gEVAR/E	Mes 1	142	3	13,55	62,27	-146,00	0,00	0,00	0,00	229,00
			Mes 2	143	2	-0,47	40,58	-147,00	0,00	0,00	0,00	74,00
	Mes 3		143	2	48,56	146,44	-144,00	0,00	0,00	68,00	781,00	
	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	142	3	-23,81	304,92	-1513,00	0,00	0,00	73,00	561,00		
	Mes 2	143	2	-53,65	284,04	-1449,00	0,00	0,00	65,00	289,00		

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	POST	N	N perd.	Media	DT	Mín .	Q1	Mediana	Q3	Máx.
			Mes 3 44		1	121,93	758,36	-610,00	-0,50	0,00	73,00	4889,00
			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
			Mes 1 9		1	39,11	127,97	-67,00	-61,00	0,00	67,00	344,00
		gE/Y	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
			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
CD8-IL2	Reserva de gE	gEVAR/Y	Mes 3 10		0	33,80	125,98	-142,00	0,00	0,00	69,00	339,00
			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
		VAR/E	Mes 1 42		3	2,00	52,68	-211,00	0,00	0,00	0,00	139,00
			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
		gE/E	Mes 2 43		2	18,05	48,05	-70,00	0,00	0,00	65,00	148,00
			Mes 3 42		3	19,67	59,09	-70,00	0,00	0,00	11,00	220,00
			Mes 1 42		3	19,67	59,09	-70,00	0,00	0,00	11,00	220,00
			Mes 2 43		2	18,05	48,05	-70,00	0,00	0,00	65,00	148,00

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	POST	N	N perd.	Media	DT	Mín.	Q1	Mediana	Q3	Máx.
	Varilrix		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
			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
		gEVAR/Y	Mes 1	10	0	-6,80	37,82	-68,00	0,00	0,00	0,00	66,00
			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
		VAR/E	Mes 1	42	3	-23,52	167,46	-648,00	-67,00	0,00	69,00	211,00
			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
		gE/E	Mes 1	42	3	-10,98	155,68	-266,00	-110,00	0,00	0,00	539,00
			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
		gEVAR/E	Mes 1	42	3	21,33	123,99	-425,00	-2,00	0,00	71,00	488,00
CD8-TNF α	Reserva de gE		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
		gE/Y	Mes 1	9	1	-22,33	33,50	-67,00	-67,00	0,00	0,00	0,00
			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
		gEVAR/Y	Mes 1	10	0	-34,00	65,20	-200,00	-67,00	0,00	0,00	0,00
			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.
			Mes 3	10	0	-27,00	71,95	-200,00	-67,00	0,00	0,00	67,00
		VAR/E	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
			Mes 3	44	1	-11,98	89,66	-347,00	0,00	0,00	0,00	206,00
		gE/E	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
			Mes 3	42	3	5,45	65,44	-140,00	0,00	0,00	0,00	305,00
		gEVAR/E	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
			Mes 3	43	2	39,09	129,10	-219,00	0,00	0,00	68,00	639,00
		gE/Y	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
			Mes 3	9	1	-86,11	218,67	-632,00	-1,00	0,00	0,00	70,00
		gEVAR/Y	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
			Mes 3	10	0	8,60	118,21	-213,00	-66,00	0,00	72,00	214,00
		VAR/E	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
			Mes 3	44	1	110,00	653,00	-991,00	0,00	0,00	73,00	4087,00
		gE/E	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

(continuación)

Ensayo	Antígeno	Grupo	POST	N	N perd.	Media	DT	Mín.	Q1	Mediana	Q3	Máx.
			Mes 3	42	3	15,07	172,57	-571,00	0,00	0,00	70,00	449,00
		gEVAR/E	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
			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	Mezcla 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	Mezcla 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		Mezcla 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	
			TNF α	0,1179	0,0035	0,1372	
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	Mezcla 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	Mezcla 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

(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
		Varilrix	TNF α	0,3700	0,2008	0,8454
			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
	gE\ E y gEVAR\ E	Mezcla de gE	TNF α	0,6716	0,8132	0,6206
			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
		Varilrix	TNF α	0,9797	0,6343	0,0646
			ALL DOUBLES	0,5447	0,7670	0,0227
			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

LISTA DE TABLAS – LINFOPROLIFERACIÓN

PAGE

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)
	Tabla L.3	Linfoproliferación: estadística deductiva sobre índice de estimulación (cohorte ATP para inmunogenicidad)
10	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.	Me-dia	DT	Mín.	Q1	Media-na	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
	gEVAR/E	Día 0	Mes 1	42	2	19,30	21,14	1,35	6,27	17,79	22,49	136,88
			Mes 2	42	2	28,63	18,39	3,31	15,08	21,69	44,13	68,92
			Mes 3	43	1	37,51	29,04	4,45	19,92	29,98	43,02	142,50
			Mes 4	42	0	49,64	22,42	29,45	39,22	41,28	57,67	106,72
		Día 0	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

(continuación)

Concentración	Antígeno estimulador	Grupo	Momento	N	N perd.	Me- dia	DT	Mín.	Q1	Media- na	Q3	Máx.
			Mes 3	10	0	47,69	21,37	16,19	34,27	50,79	66,25	77,75
1 CPAU/ml	VZV	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
			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
		gE/Y	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
		gEVAR/E	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
			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
			Mes 3	43	1	46,67	33,81	3,98	24,34	35,11	64,97	151,51
	gEVAR/Y		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
			Mes 2	9	1	68,71	36,16	28,77	34,89	69,01	94,82	128,29

(continuación)

Concentra- ción	Antígeno estimula- dor	Grupo	Momento	N	N perd.	Me- dia	DT	Mín.	Q1	Media- na	Q3	Máx.	
20 µg/ml	gE	VAR/E	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	
			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	
			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	
			Mes 3	42	3	30,34	21,83	1,97	15,69	21,16	40,12	101,46	
		gE/Y	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	
			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	
			gEVAR/E	Día 0	42	2	3,84	7,70	0,59	1,17	1,49	3,61	49,50
				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			

(continuación)

Concentración	Antígeno estimulador	Grupo	Momento	N	N perd.	Media	DT	Mín.	Q1	Mediana	Q3	Máx.
			Mes 3	10	0	33,17	19,70	6,72	11,15	32,50	52,45	58,00
4 µg/ml	gE	VAR/E	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
			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/E	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
			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
		gE/Y	Mes 2	10	0	19,81	14,60	4,71	9,75	13,64	28,99	51,20
			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
			Mes 3	43	1	30,45	25,08	4,02	9,63	24,42	43,85	110,76
		gEVAR/Y	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

(continuación)

Concentra- ción	Antígeno estimula- dor	Grupo	Momento	N	N perd.	Me- dia	DT	Min.	Q1	Media- na	Q3	Máx.
			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 Min., 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	Min.	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
		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
20 µg/ml	gE	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
		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

(continuación)

Concentración	Antígeno estimulador	Grupo	Momento	N	N perd.	GMT	Mín.	Máx.
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
			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
gE\ Y y gEVAR\ Y	0,1 CPAU/ml	VZV	Día 0	0,1509
			Mes 1	0,3272
			Mes 2	0,6242
			Mes 3	0,8206
	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

(continuación)

Grupos comparados	Concentración	Antígeno estimulador	Momento	valor P Kruskal-Wallis
	4 µg/ml	gE	Mes 2	0,0000
			Mes 3	0,0000
			Día 0	0,7342
			Mes 1	0,0002
			Mes 2	0,0000
			Mes 3	0,0000
gE\ E y gEVAR\ E	0,1CPAU/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
			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	0,5059
			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

(continuación)

Concentra- ción	Antígeno estimula- dor	Grupo	Relación POST/PRE	N	N perd.	GMR	LI	LS	Mín.	Máx.
		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
			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
		gEVAR/Y	Mes 1/Mes 0	10	0	0,93	0,75	1,17	0,48	1,33
			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
20 µg/ml	gE	VAR/E	Mes 1/Mes 0	43	2	1,35	1,04	1,75	0,16	11,02
			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
		gE/E	Mes 1/Mes 0	41	4	4,26	2,98	6,07	0,22	74,67
			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	
		gE/Y	Mes 1/Mes 0	9	1	3,84	1,17	12,65	0,11	205,73
										12,75

(continuación)

Concentra- ción	Antígeno estimula- dor	Grupo	Relación POST/PRE	N	N perd.	GMR	LI	LS	Mín.	Máx.
4 µg/ml	gE		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
			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	
		gEVAR/Y	Mes 1/Mes 0	10	0	3,07	1,40	6,72	0,38	172,56
			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
		VAR/E	Mes 1/Mes 0	43	2	1,75	1,36	2,25	0,08	8,82
			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
		gE/E	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
			Mes 3/Mes 0	41	4	14,32	9,39	21,82	0,26	
		gE/Y	Mes 1/Mes 0	9	1	2,88	0,75	11,06	0,07	110,97
			Mes 2/Mes 0	10	0	5,91	3,32	10,52	2,49	21,03
			Mes 3/Mes 0	10	0	10,95	5,62	21,37	3,07	31,74
		gEVAR/E	Mes 1/Mes 0	40	4	2,90	2,26	3,71	0,54	48,19
			Mes 2/Mes 0	40	4	2,96	2,08	4,21	0,10	22,40
										35,98

(continuación)

Concentra- ción	Antígeno estimula- dor	Grupo	Relación POST/PRE	N	N perd.	GMR	LI	LS	Mín.	Máx.
			Mes 3/Mes 0	41	3	16,40	11,62	23,15	1,51	237,09
		gEVAR/Y	Mes 1/Mes 0	10	0	3,43	1,61	7,32	0,41	16,60
			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.

Ejemplo 3

- 5 Se sometió a ensayo la inmunogenicidad de diferentes dosis de gE (25, 50 y 100 µg) con o sin adyuvante AS1 y de diferentes pautas de administración (1 vacunación con 100 µg de gE frente a 2 vacunaciones con diferentes dosis de gE) en la población de edad avanzada (≥ 60 años de edad). Se establecieron cinco grupos experimentales como se indica a continuación:

Grupo	Vacuna	Calendario de vacunación
gE251B	25 µg de gE + AS1	0, 2
gE501B	50 µg de gE + AS1	0, 2
gE1001B	100 µg de gE + AS1	0, 2
gE100S	100 µg de gE + solución salina	0, 2
S gE1B	Solución salina	0
	100 µg de gE + AS1	2

- 10 Se seleccionaron voluntarios humanos para garantizar una relación 1:4 de la población sometida a ensayo a través de dos estratos de edad, es decir, 60-69 años de edad y ≥ 70 años de edad.

La formulación de adyuvante AS1 contenía 1000 µg de dioleil fosfatidilcolina (DOPC), 250 µg de colesterol, 50 µg de MPL y 50 µg de QS21 por dosis de 0,5 ml en tampón de fosfato y se puede obtener como se describe en el ejemplo 2.

- 15 La formulación Solución salina contenía NaCl 150 mM.
El gE truncado como se describe para el ejemplo 2 se usó y se proporcionó en forma liofilizada como viales de una sola dosis que contenían 62,5 µg de gE purificado recombinante en sacarosa y tampón de fosfato.

Las vacunas para la administración se obtuvieron reconstituyendo la vacuna inmediatamente antes de la inyección (máximo una hora antes de la inyección). Las formulaciones de vacuna fueron como se indica a continuación:

- 20
- gE251B - dosis de 25 µg: 1 vial de gE reconstituido con 2 viales de AS1 e inyección de 0,5 ml de la vacuna reconstituida
 - Dosis de 50 µg: 1 vial de gE reconstituido con 1 vial de AS1 e inyección de 0,5 ml de la vacuna reconstituida
 - Dosis de 100 µg: 2 viales de gE reconstituidos con 1 vial de AS1 e inyección de 0,5 ml de la vacuna reconstituida

- 25 En el grupo de control, donde se administró gE sin el coadyuvante AS1, el antígeno gE liofilizado se reconstituyó con solución salina inmediatamente antes de la inyección (máximo una hora antes de la inyección) como se indica a continuación:

- dosis de 100 µg: 2 viales de gE reconstituidos con 1 vial de solución salina e inyección de 0,5 ml de la vacuna reconstituida

La inmunogenicidad y/o la eficacia de las vacunaciones se evaluaron basándose en la respuesta inmunitaria humoral y mediada por células. Los resultados del experimento se muestran a continuación.

30 Respuesta inmunitaria mediada por células

La CMI específica se evaluó como se indica a continuación: IFN- γ e IL-2, TNF- α , CD40L, respuesta de linfocitos T CD4/CD8 por ICS usando Citometría de Flujo de Citocinas (CFC, véase el ejemplo 2) después de estimulación por la proteína gE.

35 **- Frecuencia de linfocitos T CD4 específicos de gE que producen al menos dos citocinas diferentes después de 2 vacunaciones (Mes 3)**

- 40 Se presenta la estadística descriptiva de la frecuencia de linfocitos T CD4 específicos de gE que producen al menos 2 citocinas (all doubles) en respuesta a gE, global y por cohorte de edad, en la Tabla C.5 y la Tabla C.6, respectivamente. La frecuencia de linfocitos T CD4 específicos de gE es la diferencia entre la frecuencia en la inducción por gE y la frecuencia de fondo. Cuando fue nulo o negativo, el valor se notificó como 1 linfocito T CD4 específico de gE por cada millón de linfocitos T CD4 con el fin de permitir el uso de la transformación logarítmica antes del análisis.

Tabla C.5 Estadística descriptiva de la frecuencia de linfocitos T CD4 específicos de gE que secretan al menos 2 citocinas diferentes (Citocinas ALL DOUBLES) por millón de células - Cohorte ATP para inmunogenicidad

Momento	Tratamiento	N	Media	DT	Mín.	Q1	Mediana	Q3	Máx.
PRE (D0)	gE251B	152	194,47	214,96	1,00	55,07	151,20	260,53	1654,55
	gE501B	146	225,47	370,67	1,00	62,30	122,18	290,22	3238,46
	gE1001B	142	201,17	230,96	1,00	36,32	159,55	272,28	1719,38
	S gE1B	149	203,70	221,97	0,21	59,50	137,57	256,88	1256,29
	gE100S	48	145,95	164,57	1,00	36,81	110,70	199,59	884,72
PI (M2)	gE251B	152	459,01	401,25	1,00	217,97	368,54	554,61	2794,49
	gE501B	150	482,84	425,73	0,87	236,79	382,57	615,51	3,442,70
	gE1001B	142	489,45	423,52	1,00	215,02	376,97	614,82	2,537,94
	S gE1B	150	173,91	181,86	1,00	45,55	121,59	255,71	955,56
	gE100S	48	230,28	250,70	1,00	56,66	134,93	346,05	1292,10
PII (M3)	gE251B	151	2246,29	1976,42	30,09	946,28	1751,75	2882,54	12280,75
	gE501B	148	2372,07	1877,43	194,23	1210,80	1755,39	2987,71	12841,61
	gE1001B	144	2569,29	2052,74	218,66	1155,40	1792,20	3458,09	14020,93
	S gE1B	148	670,80	606,93	1,00	328,65	524,87	777,55	4516,89
	gE100S	47	550,11	448,15	1,00	250,00	468,30	636,31	1,873,65

1. gE251B = 25 µg de gE/AS1; gE501B = 50 µg de gE/AS1; gE1001B = 100 µg de gE/AS1 S gE1B = solución salina + 100 µg de gE/AS1; gE100S = 100 µg de gE/solución salina
2. N = número de sujetos en los subconjuntos con resultados disponibles
3. DT = desviación típica; Q1, Q3 = Primer y tercer cuartiles; MÍN/MÁX = Mínimo/Máximo
4. PRE (D0) = Prevacunación en el Día 0; PI (M2) = Postvacunación 1 en el Mes 2; PII (M3) = Postvacunación 2 en el mes 3

Tabla C.6 Estadísticas descriptivas de la frecuencia de linfocitos T CD4 específicos de gE que secretan al menos 2 citocinas diferentes (Citocinas ALL DOBLES) por millón de células por cohorte de edad - Cohorte ATP por inmunogenidad

Cohorte de edad	Momento	Tratamiento	N	media	DT	Min	Q1	Median	Q3	Max	
60-69a	PRE (D0)	gE251B	31	173,55	175,60	1,00	64,17	165,59	214,58	890,30	
		gE501B	23	159,68	127,97	1,00	73,29	134,28	268,76	451,97	
		gE1001B	25	206,84	234,37	1,00	22,55	159,92	213,55	1037,53	
		S gE1B	29	243,91	212,08	9,53	83,01	216,42	305,16	1074,26	
		gE100S	11	128,50	82,34	1,00	41,47	124,86	195,22	263,04	
	PI (M2)	gE251B	30	450,12	311,60	1,00	209,80	353,71	672,76	1238,41	
		gE501B	28	490,02	338,89	92,44	236,17	404,75	661,21	1359,15	
		gE1001B	25	541,36	454,92	1,00	281,97	466,02	683,23	2237,14	
	PII (M3)	S gE1B	29	161,54	152,95	1,00	35,44	108,84	255,71	489,00	
		gE100S	11	222,19	281,64	1,00	98,66	116,29	338,35	1003,27	
		gE251B	32	2158,75	2155,36	159,59	1058,54	1748,30	2605,10	11892,07	
		gE501B	28	2072,59	679,03	1117,25	1518,84	1909,78	2702,29	3264,07	
		gE1001B	27	3086,65	2872,14	218,66	1267,76	2549,45	4596,53	14020,93	
	70a +	PRE (D0)	S gE1B	30	627,81	282,47	154,06	398,05	639,08	813,32	1306,21
			gE100S	11	673,01	388,22	143,11	468,30	601,09	892,65	1603,47
gE251B			121	199,84	224,27	1,00	53,37	150,26	296,11	1654,55	
gE501B			123	237,77	399,22	1,00	58,96	118,34	299,26	3238,46	
gE1001B			117	199,96	231,23	1,00	38,88	151,98	272,28	1719,38	
PI (M2)		S gE1B	120	193,99	224,07	0,21	48,23	127,69	235,62	1256,29	
		gE100S	37	151,14	182,63	1,00	36,64	96,48	203,96	884,72	
		gE251B	122	461,20	421,46	1,00	220,09	372,72	514,13	2794,49	
		gE501B	122	481,19	444,46	0,87	236,79	382,57	600,56	3442,70	
		gE1001B	117	478,36	417,74	1,00	215,02	355,22	599,02	2537,94	
PII (M3)		S gE1B	121	176,88	188,58	1,00	51,57	123,16	250,71	955,56	
		gE100S	37	232,69	244,94	1,00	41,92	160,89	362,28	1292,10	
		gE251B	119	2269,84	1934,55	30,09	907,17	1801,23	2930,71	12280,75	
		gE501B	120	2441,95	2055,11	194,23	1172,96	17220,83	3229,73	12841,61	
		gE1001B	117	2449,90	1808,00	256,63	1154,88	1778,48	3407,91	7963,65	
	S gE1B	118	681,73	665,17	1,00	320,65	491,03	768,17	4516,89		
	gE100S	36	512,55	463,35	1,00	208,57	388,49	610,66	1873,65		
1. 60-69a = 60-69 años de edad; 70a + = ≥ 70 años de edad 2. gE251B = 25 µg de gE/AS1; gE501 = 50 µg de gE/AS1; gE1001 = 100 µg de gE/AS1 S gE1B = solución salina + 100 µg de gE/AS1; gE100S = 100 µg de gE/solución salina 3. N = número de sujetos en los subconjuntos con resultados disponibles 4. DT = desviación típica; Q1, Q3 = Primer y tercer cuantiles; MIN/MAX = Mínimo/Máximo 5. PRE (D0) = Prevacunación en el Día 0; PI (M2) = Postvacunación 1 en el Mes 2; PII (M3) = Postvacunación 2 en el mes 3											

- Comparación de la respuesta de frecuencia específica de gE a gE entre formulaciones de vacuna

Se presenta un análisis estadístico basado en la transformación de rango de la frecuencia de linfocitos T CD4 específicos de gE identificados como secretores de al menos 2 citocinas (all doubles) usando un ANOVA de 1 vía (ensayo t) global y por cohorte de edad, en la Tabla C.7 y la Tabla C.8, respectivamente. Las medianas de las frecuencias en el Mes 3 se presentan junto con los valores de p de 1 lado de la diferencia de rango con el mejor tratamiento, ajustados de acuerdo con el procedimiento de Hsu para comparaciones múltiples frente el mejor tratamiento.

Tabla C.7 Mediana de la frecuencia de linfocitos T CD4 específicos de gE que secretan citocinas ALL DOUBLES en el mes 3 y valores de p para comparaciones múltiples con la mejor entre grupos de vacunas de acuerdo con el procedimiento de Hsu - Cohorte ATP para inmunogenicidad

Grupo	Q1	Mediana	Q3	Inferioridad al mejor Tratamiento p-valor
gE251B	946,28	1751,75	2882,54	0,0952
gE501B	1,210,80	1,755,39	2,987,71	0,6241
gE1001B	1,155,40	1,792,20	3458,09	
S gE1B	328,65	524,87	777,55	< 0,0001
gE100S	250,00	468,30	636,31	< 0,0001
gE251B = 25 µg de gE/AS1; gE501B = 50 µg de gE/AS1; gE1001B = 100 µg de gE/AS1 S gE1B = solución salina + 100 µg de gE/AS1; gE100S = 100 µg de gE/solución salina Inferioridad al valor de p del mejor tratamiento = El nivel α más bajo al que se puede rechazarse la media poblacional de este grupo como el mejor tratamiento Se proporcionan estimaciones de medianas como transformación de rango; Normalización usando transformación de rango				

Tabla C.8 Mediana de la frecuencia de linfocitos T CD4 específicos de gE que secretan citocinas ALL DOUBLES en el mes 3 y valores de p para comparaciones múltiples con la mejor entre grupos de vacunas de acuerdo con el procedimiento de Hsu por cohorte de edad - Cohorte ATP por inmunogenicidad

Grupo de edad	Grupo	Q1	Mediana	Q3	inferioridad al valor de p del mejor tratamiento
60-69a	gE251B	1,058,54	1,748,30	2,605,10	0,1214
	gE501B	1,518,84	1,909,78	2702,29	0,5635
	gE1001B	1267,76	2549,45	4596,53	
	S gE1B	398,05	639,08	813,32	< 0,0001
	gE100S	468,30	601,09	892,65	< 0,0001
70a +	gE251B	907,17	1801,23	2930,71	0,2997
	gE501B	1172,96	1722,83	3229,73	0,7449
	gE1001B	1154,88	1778,48	3407,91	
	S gE1B	320,65	491,03	768,17	< 0,0001
	gE100S	208,57	388,49	610,66	< 0,0001
60-69a = 60-69 años de edad; 70a + = ≥ 70 años de edad gE251B = 25 µg de gE/AS1; gE501B = 50 µg de gE/AS1; gE1001B = 100 µg de gE/AS1 S gE1B = solución salina + 100 µg de gE/AS1; gE100S = 100 µg de gE/solución salina Inferioridad al valor de p del mejor tratamiento = El nivel α más bajo al que se puede rechazarse la media poblacional de este grupo como el mejor tratamiento Se proporcionan estimaciones de medianas como transformación de rango; Normalización usando transformación de rango					

- Razón de posibilidades de frecuencia sobre el nivel de fondo para linfocitos T CD4 específicos de gE que producen al menos 2 citocinas después de 2 vacunaciones (Mes 3)

Para frecuencias pequeñas de linfocitos T CD4 secretores de citocinas, las posibilidades de frecuencia son numéricamente muy cercanas a la frecuencia en sí. Como consecuencia, la razón de posibilidades de frecuencia sobre el nivel de fondo puede interpretarse como el aumento en número de veces de la respuesta de los linfocitos T CD4 específicos de antígeno gE, después de la inducción, en comparación con el nivel de linfocitos T CD4 secretores de citocinas no específicos (nivel de fondo).

La estadística descriptiva de la razón de posibilidades de frecuencia de linfocitos T CD4 específicos de gE identificados como productores de al menos 2 citocinas (all doubles), global y por cohorte de edad, se presenta en la Tabla C.9 y la Tabla C.10, respectivamente.

Tabla C.9 Estadística descriptiva de la razón de posibilidades de frecuencia de linfocitos T CD4 específicos de gE que secretan al menos 2 citocinas diferentes (ALL DOUBLES) - Cohorte ATP para inmunogenicidad

Tiempo	Tratamiento	N	Media	DT	Mín.	Q1	Mediana	Q3	Máx.
PRE (D0)	gE251B	152	1,98	1,14	0,47	1,26	1,66	2,45	9,40
	gE501B	146	3,14	7,46	0,42	1,29	1,60	2,48	71,71
	gE1001B	142	2,20	2,30	0,34	1,18	1,68	2,34	20,12
	S gE1B	149	3,14	8,37	0,33	1,28	1,70	2,74	92,02
	gE100S	48	1,85	1,16	0,60	1,15	1,62	1,97	7,32
PI (M2)	gE251B	152	4,03	4,08	0,79	1,92	2,76	4,37	28,44
	gE501B	150	4,16	4,65	0,42	1,90	2,82	4,48	33,69
	gE1001B	142	4,31	4,83	0,75	2,04	3,12	4,56	46,82
	S gE1B	150	2,65	3,85	0,14	1,23	1,63	2,74	33,76
	gE100S	48	2,78	4,38	0,85	1,26	1,92	2,71	31,29
PII (M3)	gE251B	151	12,96	13,45	1,10	5,12	8,89	15,62	96,62
	gE501B	148	14,28	14,73	1,86	5,39	9,24	16,51	85,94
	gE1001B	144	21,16	65,17	1,86	5,75	10,58	21,81	779,89
	S gE1B	148	6,40	10,11	0,33	2,36	4,00	6,73	98,54
	gE100S	47	4,21	3,16	0,81	2,07	3,23	5,16	14,71

gE251B = 25 µg de gE/AS1; gE501B = 50 µg de gE/AS1; gE1001B = 100 µg de gE/AS1

S gE1B = solución salina + 100 µg de gE/AS1; gE100S = 100 µg de gE/solución salina

N = número de sujetos en los subconjuntos con resultados disponibles

DT = desviación típica; Q1, Q3 = Primer y tercer cuartiles; MÍN/MÁX = Mínimo/Máximo

PRE (D0) = Prevacunación en el Día 0; PI (M2) = Postvacunación 1 en el Mes 2; PII (M3) = Postvacunación 2 en el mes 3

Las razones de posibilidades se calculan usando la frecuencia de citocinas que secretan CD4, tras la estimulación in vitro con el antígeno específico, en el numerador y la frecuencia de las citocinas que secretan CD4 con el medio solamente (nivel de fondo) en el denominador. Las razones de posibilidades representan el aumento en número de veces en la respuesta específica en comparación con el nivel de fondo. Las posibilidades (f/1-f) y las frecuencias en bruto (f) son numéricamente equivalentes y pueden interpretarse de la misma manera debido a las frecuencias muy bajas de citocinas secretoras de CD4 sobre el total de CD4.

Tabla C.10 Estadística descriptiva de razón de posibilidades de frecuencia de linfocitos T CD4 específicos de gE que secretan al menos 2 citocinas diferentes: citocinas ALL DOUBLES por cohorte de edad - cohorte ATP para inmunogenicidad

Cohorte de edad	Momento	Tratamiento	N	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
60-69a	PRE (D0)	gE251B	31	1,86	0,75	0,47	1,34	1,72	2,37	3,69
		gE501B	23	1,86	1,07	0,70	1,29	1,55	2,14	5,50
		gE1001B	25	1,93	0,99	0,53	1,09	1,75	2,65	4,81
		S gE1B	29	4,10	8,34	1,07	1,59	2,06	2,83	45,64
		gE100S	11	2,30	1,89	0,89	1,15	1,59	2,33	7,32
	PI (M2)	gE251B	30	4,53	5,06	0,95	2,28	2,92	4,26	28,44
		gE501B	28	3,52	2,67	1,24	1,88	2,62	4,41	11,93
		gE1001B	25	4,40	2,93	0,75	2,44	3,84	5,10	13,91
		S gE1B	29	2,62	2,86	0,14	1,20	1,66	2,74	13,86
		gE100S	11	2,31	1,46	0,94	1,17	1,44	3,75	5,06
	PII (M3)	gE251B	32	13,42	14,80	1,67	4,32	9,00	15,55	71,13
		gE501B	28	11,19	7,77	3,46	5,99	8,82	14,46	34,77
		gE1001B	27	19,52	15,91	1,86	7,43	14,86	29,11	64,63
		S gE1B	30	8,29	12,03	1,75	2,85	4,43	8,31	65,43
		gE100S	11	4,74	3,10	1,77	2,64	4,15	5,16	12,37
70a +	PRE (D0)	gE251B	121	2,01	1,23	0,62	1,24	1,65	2,47	9,40
		gE501B	123	3,38	8,10	0,42	1,28	1,66	2,59	71,71
		gE1001B	117	2,26	2,49	0,34	1,19	1,65	2,11	20,12
		S gE1B	120	2,91	8,39	0,33	1,22	1,56	2,67	92,02
		gE100S	37	1,72	0,82	0,60	1,16	1,65	1,96	4,40
	PI (M2)	gE251B	122	3,90	3,82	0,79	1,87	2,76	4,47	25,63
		gE501B	122	4,30	4,99	0,42	1,93	2,99	4,48	33,69
		gE1001B	117	4,29	5,16	0,95	2,02	2,94	4,45	46,82
		S gE1B	121	2,66	4,06	0,15	1,25	1,62	2,66	33,76

(continuación)

Cohorte de edad	Momento	Tratamiento	N	Media	DT	Mín	Q1	Mediana	Q3	Máx
	PII (M3)	gE100S	37	2,92	4,94	0,85	1,28	1,93	2,43	31,29
		gE251B	119	12,83	13,13	1,10	5,37	8,83	15,72	96,62
		gE501B	120	15,00	15,86	1,86	5,27	9,57	18,60	85,94
		gE1001B	117	21,53	71,96	2,41	5,66	10,34	21,03	779,89
		S gE1B	118	5,92	9,56	0,33	2,23	3,91	6,66	98,54
		gE100S	36	4,05	3,20	0,81	1,89	2,93	5,37	14,71

60-69a = 60-69 años de edad; 70a + = ≥ 70 años de edad

gE251B = 25 µg de gE/AS1; gE501B = 50 µg de gE/AS1; gE1001B = 100 µg de gE/AS1

S gE1B = solución salina + 100 µg de gE/AS1; gE100S = 100 µg de gE/solución salina

N = número de sujetos en los subconjuntos con resultados disponibles

DT = desviación típica; Q1, Q3 = Primer y tercer cuartiles; MÍN/MÁX = Mínimo/Máximo

PRE (D0) = Prevacunación en el Día 0; PI (M2) = Postvacunación 1 en el Mes 2; PII (M3) = Postvacunación 2 en el mes 3

Las razones de posibilidades se calculan usando la frecuencia de citocinas que secretan CD4, tras la estimulación in vitro con el antígeno específico, en el numerador y la frecuencia de las citocinas que secretan CD4 con el medio solamente (nivel de fondo) en el denominador. Las razones de posibilidades representan el aumento en número de veces en la respuesta específica en comparación con el nivel de fondo. Las posibilidades (f/1-f) y las frecuencias en bruto (f) son numéricamente equivalentes y pueden interpretarse de la misma manera debido a las frecuencias muy bajas de citocinas secretoras de CD4 sobre el total de CD4.

Inmunidad humoral

La respuesta humoral se evaluó sobre la base de las concentraciones de anticuerpos anti-gE y anti-VZV medidas usando ensayos ELISA clásicos.

5 - Anticuerpos anti-gE

Tabla I.4 Tasas de seropositividad y media geométrica de las concentraciones de anticuerpos anti-gE - Cohorte ATP para la inmunogenicidad

			≥ 109 UE/ml				GMC (UE/ml)				
			IC del 95%				IC del 95%				
Grupo	Momento	N	n	%	LI	LS	valor	LI	LS	Mín	Máx
gE251B	PRE (D0)	157	147	93,6	88,6	96,9	351,6	306,2	403,8	< 109,0	3624,0
	PI (M2)	157	157	100	97,7	100	3667,6	3158,6	4258,7	275,0	32783,0
	PII (M3)	155	155	100	97,6	100	9315,3	8283,2	10476,1	1016,0	38632,0
gE501B	PRE (D0)	156	141	90,4	84,6	94,5	312,8	268,1	365,0	< 109,0	8659,0
	PI (M2)	156	154	98,7	95,4	99,8	4139,4	3443,8	4975,4	< 109,0	42265,0
	PII (M3)	156	156	100	97,7	100	12898,0	11681,2	14241,6	716,0	52743,0
gE1001B	PRE (D0)	151	145	96,0	91,6	98,5	416,1	355,0	487,7	< 109,0	74430,0
	PI (M2)	151	151	100	97,6	100	5485,6	4657,2	6461,3	219,0	40878,0
	PII (M3)	151	151	100	97,6	100	15626,5	14030,3	17404,3	2149,0	159531,0
S gE1B	PRE (D0)	153	144	94,1	89,1	97,3	337,2	285,8	397,7	< 109,0	22206,0
	PI (M2)	153	144	94,1	89,1	97,3	361,5	304,6	429,0	< 109,0	17261,0
	PII (M3)	153	153	100	97,6	100	6287,2	5372,0	7358,3	668,0	132861,0
gE100S	PRE (D0)	50	46	92,0	80,8	97,8	323,7	245,2	427,3	< 109,0	4659,0
	PI (M2)	50	49	98,0	89,4	99,9	2148,9	1461,8	3158,9	< 109,0	16410,0
	PII (M3)	49	49	100	92,7	100	4298,3	3220,0	5737,7	229,0	20228,0

gE251B = 25 µg de gE/AS1; gE501B = 50 µg de gE/AS1; gE1001B = 100 µg de gE/AS1; S gE1 = solución salina + 100 µg de gE/AS1; gE100S = 100 µg de gE/solución salina; N = Número de sujetos con resultados disponibles; MÍN/MÁX = Mínimo/Máximo; n/% = número/porcentaje de sujetos seropositivos (concentración de Ab anti-gE ≥ 109 UE/ml); GMC = media geométrica de concentraciones; IC del 95% = intervalo de confianza del 95%, LI = límite inferior, LS = límite superior; PRE (D0) = Prevacunación en el día 0; PI (M2) = Postvacunación 1 en el Mes 2; PII (M3) = Postvacunación 2 en el mes 3

Tabla 1.5 Tasas de seropositividad y medias geométricas de las concentraciones de anticuerpos anti-gE por cohorte de edad – Cohorte ATP para inmunogenicidad

		≥ 109 UE/mL				GMC (UE/mL)			
Cohorte de edad	Grupo	Momento	N	IC del 95%			IC del 95%		
				n%	LI	LS	valor	LI	LS
60-69a	gE251B	PRE (D0)	32	100	89,1	100	465,2	350,4	617,5
		PI (M2)	32	100	89,1	100	5002,8	3651,8	6853,6
		PII (M3)	32	100	89,1	100	12131,9	9522,1	15457,0
	gE501B	PRE (D0)	29	93,1	77,2	99,2	335,2	239,3	469,6
		PI (M2)	29	100	88,1	100	6500,2	4954,8	8527,6
		PII (M3)	29	100	88,1	100	13105,9	10736,0	15998,8
	gE1001B	PRE (D0)	29	96,6	82,2	99,9	357,8	255,6	500,8
		PI (M2)	29	100	88,1	100	7283,4	5175,1	10250,8
		PII (M3)	29	100	88,1	100	20900,0	16799,4	26001,4
	S gE1B	PRE (D0)	31	90,3	74,2	98,0	294,0	210,4	410,9
		PI (M2)	31	87,1	70,2	96,4	298,4	205,1	434,1
		PII (M3)	31	10,0	88,8	100	8863,9	6292,8	12485,5
	gE100S	PRE (D0)	11	100	71,5	100	457,0	322,0	648,7
		PI (M2)	11	100	71,5	100	3956,6	2134,4	7334,4
		PII (M3)	11	100	71,5	100	5627,9	3431,3	9230,7
70a +	gE251B	PRE (D0)	125	92,0	85,8	96,1	327,3	279,6	383,0
		PI (M2)	125	100	97,1	100	3387,4	2861,5	4010,0
		PII (M3)	123	100	97,0	100	8696,6	7615,1	9931,8
	gE501B	PRE (D0)	127	89,8	83,1	94,4	307,9	258,5	366,8
		PI (M2)	127	98,4	94,4	99,8	3734,1	3012,8	4627,9
		PII (M3)	127	100	97,1	100	12851,0	11466,0	14403,3
	gE1001B	PRE (D0)	122	95,9	90,7	98,7	431,3	359,8	517,0
		PI (M2)	122	100	97,0	100	5128,1	4258,7	6175,1
		PII (M3)	122	100	97,0	100	14582,9	12921,7	16457,6
	S gE1B	PRE (D0)	122	95,1	89,6	98,2	349,1	288,5	422,5
		PI (M2)	122	95,9	90,7	98,7	379,6	312,6	460,8
		PII (M3)	122	100	97,0	100	5761,8	4831,9	6870,7
	gE100S	PRE (D0)	39	89,7	75,8	97,1	293,7	208,6	413,5
		PI (M2)	39	97,4	86,5	99,9	1809,0	1142,6	2864,2
		PII (M3)	38	100	90,7	100	3975,7	2800,1	5644,8

(continuación)

60-69a = 60-69 años de edad; 70a + = ≥ 70 años de edad gE251 B = 25 μg de gE/AS1; gE501B = 50 μg de gE/AS1; gE1001 = 100 μg de gE/AS1 S gE1 = solución salina + 100 μg de gE/AS1; gE100S = 100 μg de gE/solución salina N = Número de sujetos con resultados disponibles; MIN/MAX = Mínimo/Máximo n/% = número/porcentaje de sujetos seropositivos (concentración de Ab anti-gE ≥ 109 UE/ml) GMC = media geométrica de concentraciones; IC del 95% = intervalo de confianza del 95%; LI = límite inferior, LS = límite superior PRE (D0) = Prevacunación en el día 0; PI (M2) = Postvacunación 1 en el Mes 2; PII (M3) = Postvacunación 2 en el Mes 3
--

Las tasas de respuesta a la vacuna para los Abs anti-gE, globales y por cohorte de edad, se presentan en la Tabla I.6 y en la Tabla I.7, respectivamente. La respuesta a la vacuna se define como una concentración de Ab anti-gE $\geq$ 109 UE/ml después de la vacunación para sujetos seronegativos en el momento basal y un aumento en la concentración de Ab anti-gE después de la vacunación de ≥ 4 veces la concentración de Ab prevacunación para sujetos seropositivos en el momento basal.

5

Tabla I.6 Tasas de respuesta a la vacuna para anticuerpos anti-gE en PI (M2) y PII (M3) - Cohorte ATP para inmunogenicidad

				Respuesta a la vacuna			
						IC del 95%	
Anticuerpo	Grupo	Momento	N	n	%	LI	LS
Ab VZV-gE	gE251B	PI (M2)	157	130	82,8	76,0	88,4
		PII (M3)	155	149	96,1	91,8	98,6
	gE501B	PI (M2)	156	134	85,9	79,4	90,9
		PII (M3)	156	154	98,7	95,4	99,8
	gE1001B	PI (M2)	151	129	85,4	78,8	90,6
		PII (M3)	151	148	98,0	94,3	99,6
	S gE1B	PI (M2)	153	4	2,6	0,7	6,6
		PII (M3)	153	139	90,8	85,1	94,9
	gE100S	PI (M2)	50	34	68,0	53,3	80,5
		PII (M3)	49	44	89,8	77,8	96,6
gE251B = 25 µg de gE/AS1; gE501B = 50 µg de gE/AS1; gE1001 = 100 µg de gE/AS1 S gE1 = solución salina + 100 µg de gE/AS1; gE100S = 100 µggE/Salina La respuesta a la vacuna se define como: Para sujetos inicialmente seronegativos, concentración de Ab anti-gE ≥ 109 UE/ml después de la vacunación Para sujetos inicialmente seropositivos, concentración de Ab después de la vacunación ≥ 4 veces la concentración de Ab prevacunación N = Número de sujetos con resultados pre y postvacunación disponibles n/% = Número/porcentaje de pacientes que responden al tratamiento IC del 95% = intervalo de confianza del 95%, LI = Límite inferior, LS = límite superior PI (M2) = Postvacunación 1 en el mes 2; PII (M3) = Postvacunación 2 en el mes 3							

Tabla I.7 Tasas de respuesta a la vacuna para anticuerpos anti-gE en PI (M2) y PII (M3) por cohorte de edad - Cohorte ATP para inmunogenicidad

10

					Respuesta a la vacuna			
							IC del 95%	
Anticuerpo	Cohorte de edad	Grupo	Momento	N	n	%	LI	LS
Ab VZV-gE	60-69a	gE251B	PI (M2)	32	27	84,4	67,2	94,7
			PII (M3)	32	31	96,9	83,8	99,9
		gE501B	PI (M2)	29	28	96,6	82,2	99,9
			PII (M3)	29	29	100	88,1	100
		gE1001B	PI (M2)	29	27	93,1	77,2	99,2
			PII (M3)	29	29	100	88,1	100
		S gE1B	PI (M2)	31	1	3,2	0,1	16,7
			PII (M3)	31	31	100	88,8	100
		gE100S	PI (M2)	11	9	81,8	48,2	97,7
			PII (M3)	11	11	100	71,5	100
	70a +	gE251B	PI (M2)	125	103	82,4	74,6	88,6
			PII (M3)	123	118	95,9	90,8	98,7
		gE501B	PI (M2)	127	106	83,5	75,8	89,5
			PII (M3)	127	125	98,4	94,4	99,8
		gE1001B	PI (M2)	122	102	83,6	75,8	89,7
			PII (M3)	122	119	97,5	93,0	99,5
		S gE1B	PI (M2)	122	3	2,5	0,5	7,0
			PII (M3)	122	108	88,5	81,5	93,6
		gE100S	PI (M2)	39	25	64,1	47,2	78,8
			PII (M3)	38	33	86,8	71,9	95,6

(continuación)

60-69a = 60-69 años de edad; 70a + = ≥ 70 años de edad
 gE251B = 25 µg de gE/AS1; gE501B = 50 µg de gE/AS1; gE1001 = 100 µg de gE/AS1
 La respuesta a la vacuna se define como: Para sujetos inicialmente seronegativos, concentración de Ab anti-gE ≥ 109 UE/ml después de la vacunación
 Para sujetos inicialmente seropositivos, concentración de Ab después de la vacunación ≥ 4 veces la concentración de Ab prevacunación
 N = Número de sujetos con resultados pre y postvacunación disponibles
 n/% = Número/porcentaje de pacientes que responden al tratamiento
 IC del 95% = intervalo de confianza del 95%, LI = Límite inferior, LS = límite superior
 PI (M2) = Postvacunación 1 en el mes 2; PII (M3) = Postvacunación 2 en el mes 3

- Anticuerpos anti-VZV

Tabla I.8 Tasas de seropositividad y media geométrica de las concentraciones de anticuerpos anti-VZV Anticuerpos - ATP Cohorte para inmunogenicidad

			≥ 50 mUI/ml				GMC (mUI/ml)				
			IC del 95%				IC del 95%				
Grupo	Momento	N		n%	LI	LS	valor	LI	LS	Mín	Máx
gE251B	PRE (D0)	157	156	99,4	96,5	100	1334,9	1181,9	1507,7	<50,0	6844,0
	PI (M2)	157	156	99,4	96,5	100	4408,1	3847,7	5050,1	<50,0	38,164,0
	PII (M3)	155	155	100	97,6	100	8821,6	7959,3	9777,4	1321,0	32598,0
gE501B	PRE (D0)	156	156	100	97,7	100	1212,0	1063,9	1380,7	64,0	12,662,0
	PI (M2)	156	156	100	97,7	100	5131,9	4469,8	5892,0	421,0	44613,0
	PII (M3)	156	156	100	97,7	100	11451,0	10507,9	12478,7	1524,0	49474,0>
gE1001B	PRE (D0)	151	151	100	97,6	100	1510,7	1336,4	1707,7	152,0	68382,0
	PI (M2)	151	151	100	97,6	100	6511,7	5723,1	7409,0	508,0	33621,0
	PII (M3)	151	151	100	97,6	100	14143,5	12876,9	15534,7	2158,0	78040,0
S gE1B	PRE (D0)	153	153	100	97,6	100	1356,3	1184,9	1552,6	117,0	36343,0
	PI (M2)	153	153	100	97,6	100	1341,6	1177,7	1528,3	132,0	15272,0
	PII (M3)	153	153	100	97,6	100	6432,2	5591,8	7398,9	808,0	74966,0
gE100S	PRE (D0)	50	50	100	92,9	100	1422,5	1153,4	1754,5	166,0	7368,0
	PI (M2)	50	50	100	92,9	100	3481,2	2756,0	4397,3	493,0	15656,0
	PII (M3)	49	49	100	92,7	100	5357,6	4297,3	6679,4	585,0	21567,0

gE251B = 25 µg de gE/AS1; gE501B = 50 µg de gE/AS1; gE1001 = 100 µg de gE/AS1
 S gE1 = solución salina + 100 µg de gE/AS1; gE100S = 100 µg de gE/solución salina
 N = Número de sujetos con resultados disponibles; MÍN/MÁX = Mínimo/Máximo
 n/% = número/porcentaje de sujetos seropositivos (concentración de Ab anti-VZV ≥ 50 mUI/ml)
 GMC = media geométrica de concentraciones; IC del 95% = intervalo de confianza del 95%, LI = límite inferior, LS = límite superior
 PRE (D0) = Prevacunación en el día 0; PI (M2) = Postvacunación 1 en el Mes 2; PII (M3) = Postvacunación 2 en el mes 3

Tabla I.9 Tasas de seropositividad y medias geométricas de las concentraciones de anticuerpos anti-VZV por cohorte de edad - Cohorte ATP para inmunogenicidad

Cohorte de edad		≥ 50 mUI/ml				GMC (mUI/ml)						
		IC del 95%		IC del 95%		IC del 95%		Max.				
Grupo	Momento	N	n	%	LI	LS	Valor	LI	LS	Min	Max.	
60-69a	gE251B B	PRE (D0)	32	32	100	89,1	100	1630,3	1243,2	2137,8	388,0	6844,0
		PI (M2)	32	31	96,9	83,8	99,9	5202,2	3399,0	7961,9	< 50,0	34920,0
		PII (M3)	32	32	100	89,1	100	11045,2	8954,3	13624,2	4235,0	32537,0
	gE501B B	PRE (D0)	29	29	100	88,1	100	1566,9	1231,0	1994,4	387,0	5856,0
		PI (M2)	29	29	100	88,1	100	7683,0	5851,8	10087,1	2320,0	44613,0
		PII (M3)	29	29	100	88,1	100	12090,1	10180,5	14358,0	6056,0	49474,0
gE1001B	PRE (D0)	29	29	100	88,1	100	1250,8	888,1	1761,6	152,0	4981,0	
	PI (M2)	29	29	100	88,1	100	7698,0	5749,0	10307,9	1449,0	27693,0	
	PII (M3)	29	29	100	88,1	100	18330,9	15329,5	21920,0	7720,0	45039,0	
SgE1B	PRE (D0)	31	31	100	88,8	100	1285,7	1007,7	1640,5	450,0	5590,0	
	PI (M2)	31	31	100	88,8	100	1320,3	1033,5	1686,6	351,0	4632,0	
	PII (M3)	31	31	100	88,8	100	9053,5	6792,0	12067,9	1990,0	51504,0	
gE100S	PRE (D0)	11	11	100	71,5	100	1429,3	1034,3	1975,3	708,0	3377,0	
	PI (M2)	11	11	100	71,5	100	4065,7	2768,9	5969,9	1223,0	12230,0	
	PII (M3)	11	11	100	71,5	100	5164,2	3630,1	7346,5	2783,0	12374,0	
70a +	gE251B B	PRE (D0)	125	124	99,2	95,6	100	1268,3	1106,3	1454,0	<50,0	5221,0
		PI (M2)	125	125	100	97,1	100	4225,0	3692,7	4834,1	503,0	38164,0
		PII (M3)	123	123	100	97,0	100	8320,5	7403,7	9350,8	1321,0	32598,0
	gE501B B	PRE (D0)	127	127	100	97,1	100	1143,0	984,0	1327,6	64,0	12662,0
		PI (M2)	127	127	100	97,1	100	4680,1	4008,4	5464,4	421,0	39159,0
		PII (M3)	127	127	100	97,1	100	11309,9	10245,0	12485,4	1524,0	40445,0
gE1001B	PRE (D0)	122	122	100	97,0	100	1580,1	1388,1	1798,6	262,0	68382,0	
	PI (M2)	122	122	100	97,0	100	6257,8	5413,2	7234,1	508,0	33621,0	
	PII (M3)	122	122	100	97,0	100	13298,0	11958,3	14787,7	2158,0	78040,0	
SgE1B	PRE (D0)	122	122	100	97,0	100	1374,9	1172,5	1612,2	117,0	36343,0	
	PI (M2)	122	122	100	97,0	100	1347,1	1156,4	1569,3	132,0	15272,0	
	PII (M3)	122	122	100	97,0	100	5897,1	5036,0	6905,4	808,0	74966,0	
gE100S	PRE (D0)	39	39	100	91,0	100	1420,6	1095,9	1841,6	166,0	7368,0	
	PI (M2)	39	39	100	91,0	100	3332,1	2504,3	4433,6	493,0	15656,0	
	PII (M3)	38	38	100	90,7	100	5414,9	4121,3	7114,5	585,0	21567,0	

(continuación)

60-69a = 60-69 años de edad; 70a + = $\geq$ 70 años de edad gE251 B = 25 μg de gE/AS1; gE501B = 50 μg de gE/AS1; gE1001 = 100 μg de gE/AS1 S gE1 = solución salina + 100 μg de gE/AS1; gE100S = 100 μg de gE/solución salina N = Número de sujetos con resultados disponibles; MIN/MAX = Mínimo/Máximo n/% = número/porcentaje de sujetos seropositivos (concentración de Ab anti-VZV $\geq$ 50 mUI/ml) GMC = media geométrica de concentraciones; IC del 95% = intervalo de confianza del 95%, LI = límite inferior, LS = límite superior PRE (D0) = Prevacunación en el día 0; P1 (M2) = Postvacunación 1 en el Mes 2; P11 (M3) = Postvacunación 2 en el Mes 3
--

Se presentan tasas de respuesta a la vacuna para Abs anti-VZV, globales y por cohorte de edad, se presentan en la Tabla I.10 y en la Tabla I.11, respectivamente. La respuesta a la vacuna se define como una concentración de Ab anti-VZV ≥ 50 mUI/ml después de la vacunación para sujetos seronegativos en el momento basal y como un aumento en la concentración de Ab anti-VZV después de la vacunación de ≥ 4 veces la concentración de Ab prevacunación para sujetos seropositivos en el momento basal.

5

Tabla I.10 Tasas de respuesta a la vacuna para anticuerpos anti-VZV en PI (M2) y PII (M3) - Cohorte ATP para inmunogenicidad

				Respuesta a la vacuna			
						IC del 95%	
Anticuerpo	Grupo	Tiempo	N	n	%	LI	LS
VZV/IgG	gE251B	PI (M2)	157	58	36,9	29,4	45,0
		PII (M3)	155	108	69,7	61,8	76,8
	gE501B	PI (M2)	156	84	53,8	45,7	61,8
		PII (M3)	156	128	82,1	75,1	87,7
	gE1001B	PI (M2)	151	81	53,6	45,4	61,8
		PII (M3)	151	122	80,8	73,6	86,7
	S gE1B	PI (M2)	153	0	0,0	0,0	2,4
		PII (M3)	153	81	52,9	44,7	61,1
	gE100S	PI (M2)	50	14	28,0	16,2	42,5
		PII (M3)	49	19	38,8	25,2	53,8

gE251B = 25 µg de gE/AS1; gE501B = 50 µg de gE/AS1; gE1001B = 100 µg de gE/AS1
S gE1 = solución salina + 100 µg de gE/AS1; gE100S = 100 µg de gE/solución salina
La respuesta a la vacuna se define como: Para sujetos inicialmente seronegativos, concentración de Ab anti-gE ≥ 50 mUI/ml después de la vacunación Para sujetos inicialmente seropositivos, concentración de Ab después de la vacunación ≥ 4 veces la concentración de Ab prevacunación
N = Número de sujetos con resultados pre y postvacunación disponibles
n/% = Número/porcentaje de pacientes que responden al tratamiento
IC del 95% = intervalo de confianza del 95%, LI = Límite inferior, LS = límite superior
PI (M2) = Postvacunación 1 en el mes 2; PII (M3) = Postvacunación 2 en el mes 3

Tabla I.11 Tasas de respuesta a la vacuna para anticuerpos anti-VZV en PI (M2) y PII (M3) por cohorte de edad - Cohorte ATP de inmunogenicidad

					Respuesta a la vacuna			
							IC del 95%	
Anticuerpo	Cohorte de edad	Grupo	Momento	N	n	%	LI	LS
VZVlgG	60-69a	gE251B	PI (M2)	32	12	37,5	21,1	56,3
			PII (M3)	32	23	71,9	53,3	86,3
		gE501B	PI (M2)	29	16	55,2	35,7	73,6
			PII (M3)	29	22	75,9	56,5	89,7
		gE1001B	PI (M2)	29	20	69,0	49,2	84,7
			PII (M3)	29	28	96,6	82,2	99,9
		S gE1B	PI (M2)	31	0	0,0	0,0	11,2
			PII (M3)	31	22	71,0	52,0	85,8
		gE100S	PI (M2)	11	4	36,4	10,9	69,2
			PII (M3)	11	4	36,4	10,9	69,2
	70a +	gE251B	PI (M2)	125	46	36,8	28,4	45,9
			PII (M3)	123	85	69,1	60,1	77,1
		gE501B	PI (M2)	127	68	53,5	44,5	62,4
			PII (M3)	127	106	83,5	75,8	89,5
		gE1001B	PI (M2)	122	61	50,0	40,8	59,2
			PII (M3)	122	94	77,0	68,6	84,2
		S gE1B	PI (M2)	122	0	0,0	0,0	3,0
			PII (M3)	122	59	48,4	39,2	57,6
		gE100S	PI (M2)	39	10	25,6	13,0	42,1
			PII (M3)	38	15	39,5	24,0	56,6

(continuación)

60-69a = 60-69 años de edad; 70a + = ≥ 70 años de edad
 gE251B = 25 μg de gE/AS1; gE501B = 50 μg de gE/AS1; gE1001B = 100 μg de gE/AS1
 S gE1 = solución salina + 100 μg de gE/AS1; gE100S = 100 μg de gE/solución salina
 La respuesta a la vacuna se define como: Para sujetos inicialmente seronegativos, concentración de Ab anti-gE $\geq$ 50 mUI/ml después de la vacunación Para sujetos inicialmente seropositivos, concentración de Ab después de la vacunación $\geq$ 4 veces la concentración de Ab prevacunación
 N = Número de sujetos con resultados pre y postvacunación disponibles
 n/% = Número/porcentaje de pacientes que responden al tratamiento
 IC del 95% = intervalo de confianza del 95%, LI = Límite inferior, LS = límite superior
 PI (M2) = Postvacunación 1 en el mes 2; PII (M3) = Postvacunación 2 en el mes 3

Conclusiones

La vacuna gE/AS1 provoca una buena respuesta inmunitaria en las poblaciones de edad avanzada de ≥ 60 y ≥ 70 años de edad, y, en un intervalo de dosificación de gE variable.

5 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> HANON, Emmanuel Jules
 STEPHENNE, Jean

<120> VACUNA CONTRA EL VIRUS DE LA VARICELA ZÓSTER

<130> VB61301CON/GSK004CON

10 <140> 12/784.296
 <141> 20-05-2010

<150> US 11/817.175
 <151> 27-08-2007

15 <150> PCT/EP2006/002070
 <151> 03-03-2006

<150> GB0504436.7
 <151> 03-03-2005

<160> 1

<170> PatentIn versión 3.5

20 <210> 1
 <211> 546
 <212> PRT
 <213> varicela zóster
 <400> 1

ES 2 675 054 T3

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

ES 2 675 054 T3

Lys 145 Ile Val Asn Val Asp 150 Gln Arg Gln Tyr Gly 155 Asp Val Phe Lys Gly 160
 Asp Leu Asn Pro Lys 165 Pro Gln Gly Gln Arg 170 Leu Ile Glu Val Ser 175 Val
 Glu Glu Asn His 180 Pro Phe Thr Leu Arg 185 Ala Pro Ile Gln Arg 190 Ile Tyr
 Gly Val Arg 195 Tyr Thr Glu Thr Trp 200 Ser Phe Leu Pro Ser 205 Leu Thr Cys
 Thr Gly 210 Asp Ala Ala Pro Ala 215 Ile Gln His Ile Cys 220 Leu Lys His Thr
 Thr 225 Cys Phe Gln Asp Val 230 Val Val Asp Val Asp 235 Cys Ala Glu Asn Thr 240
 Lys Glu Asp Gln Leu 245 Ala Glu Ile Ser Tyr 250 Arg Phe Gln Gly Lys 255 Lys
 Glu Ala Asp Gln 260 Pro Trp Ile Val Val 265 Asn Thr Ser Thr Leu 270 Phe Asp
 Glu Leu Glu 275 Leu Asp Pro Pro Glu 280 Ile Glu Pro Gly Val 285 Leu Lys Val
 Leu Arg 290 Thr Glu Lys Gln Tyr 295 Leu Gly Val Tyr Ile 300 Trp Asn Met Arg
 Gly 305 Ser Asp Gly Thr Ser 310 Thr Tyr Ala Thr Phe 315 Leu Val Thr Trp Lys 320
 Gly Asp Glu Lys Thr 325 Arg Asn Pro Thr Pro 330 Ala Val Thr Pro Gln 335 Pro
 Arg Gly Ala Glu 340 Phe His Met Trp Asn 345 Tyr His Ser His Val 350 Phe Ser
 Val Gly Asp 355 Thr Phe Ser Leu Ala 360 Met His Leu Gln Tyr 365 Lys Ile His
 Glu Ala 370 Pro Phe Asp Leu Leu 375 Leu Glu Trp Leu Tyr 380 Val Pro Ile Asp
 Pro 385 Thr Cys Gln Pro Met 390 Arg Leu Tyr Ser Thr 395 Cys Leu Tyr His Pro 400
 Asn Ala Pro Gln Cys 405 Leu Ser His Met Asn 410 Ser Gly Cys Thr Phe 415 Thr

ES 2 675 054 T3

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
 465 470 475 480
 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
 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 una composición inmunógena que comprende gE de VZV, en la que gE es un truncamiento C-terminal para eliminar la región de unión carboxiterminal y en la que el gE truncado no está en forma de una proteína de fusión, y un coadyuvante TH-1 que comprende QS21 y 3D-MPL, en la preparación de un medicamento para la prevención o mejora de las culebrillas y/o la neuralgia postherpética en una población de individuos mayores de 50 años e individuos inmunocomprometidos.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la población es de individuos mayores de 60 años.
3. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la población es de individuos mayores de 70 años.
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la población es de individuos inmunocomprometidos.
5. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que los individuos han tenido varicela o han recibido una vacuna elaborada con virus vivos de varicela.
6. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que, en los individuos, el virus de la varicela zóster no se ha reactivado.
7. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el coadyuvante comprende liposomas que comprenden colesterol.
8. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el 3D-MPL está comprendido dentro de un liposoma.
9. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el gE tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1.
10. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la composición comprende de 25 a 100 µg de gE.
11. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en una pauta de administración de 2 dosis.
12. Un kit que comprende como componentes separados, el coadyuvante TH-1 y el antígeno gE de VZV como se define para cualquier reivindicación anterior, adecuado para la preparación extemporánea de una composición de vacuna, para su uso en la prevención o mejora de las culebrillas y/o la neuralgia postherpética en una población de individuos mayores de 50 años e individuos inmunocomprometidos.
13. gE de VZV que es un truncamiento C-terminal para eliminar la región de unión carboxi terminal y que no está en forma de una proteína de fusión para su uso en la prevención o mejora de las culebrillas y/o la neuralgia postherpética en una población de individuos mayores de 50 años e individuos inmunocomprometidos en los que el gE de VZV se administra en combinación con un coadyuvante TH-1 que comprende QS21 y 3D-MPL.

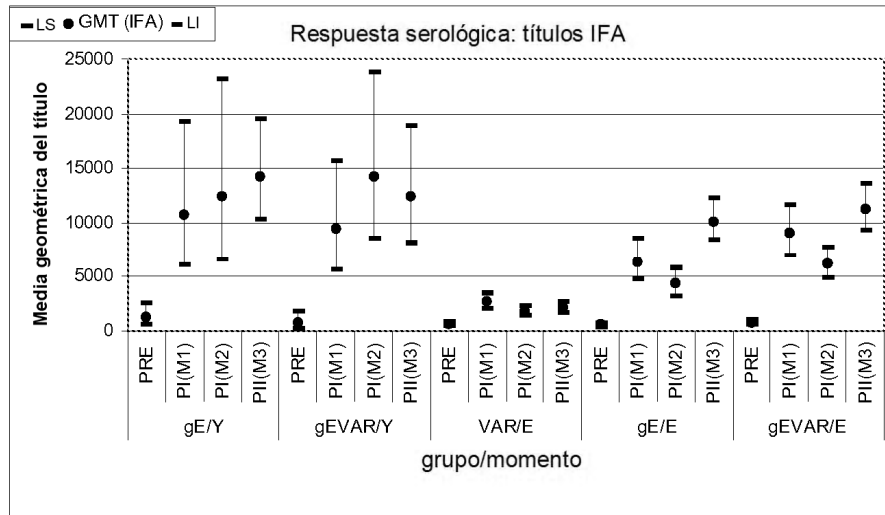
Figura 1

```

1  MGTVNKPVVG VLMGFGIITG TLRITNPVRA SVLRYDDFHI DEDKLDTNSV 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 TEKQYLGVYI
301 WNMGRSDGTS TYATFLVTWK GDEKTRNPTP AVTPQPRGAE FHMWNYHSHV FSVGDTFSLA
361 MHLQYKIHEA PFDLLLEWLY VPIDPTCQPM RLYSTCLYHP NAPQCLSHMN SGCTFTSPHL
421 AQRVASTVYQ NCEHADNYTA YCLGISHMEP SFGLILHDGG TTLKFVDTP E SLSGLYVFVV
481 YFNGHVEAVA YTVVSTVDHF VNAIEERGFP PTAGQPPATT KPKEITPVNP GTSPLIRYAA
541 WTGGLA

```

Figura 2 Estudio CRD-004: resultados humorales

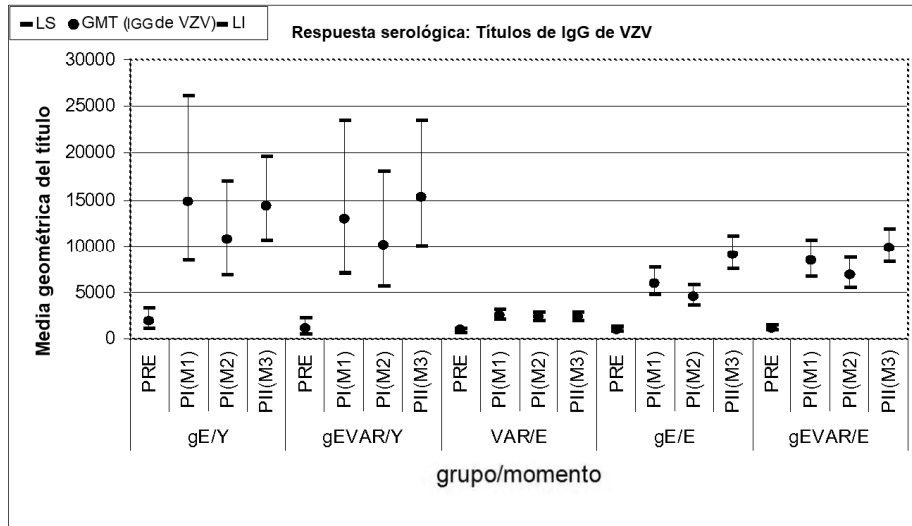


22/10/04

Objetivos 2004 LDC

1

Figura 3 Estudio CRD-004: resultados humorales

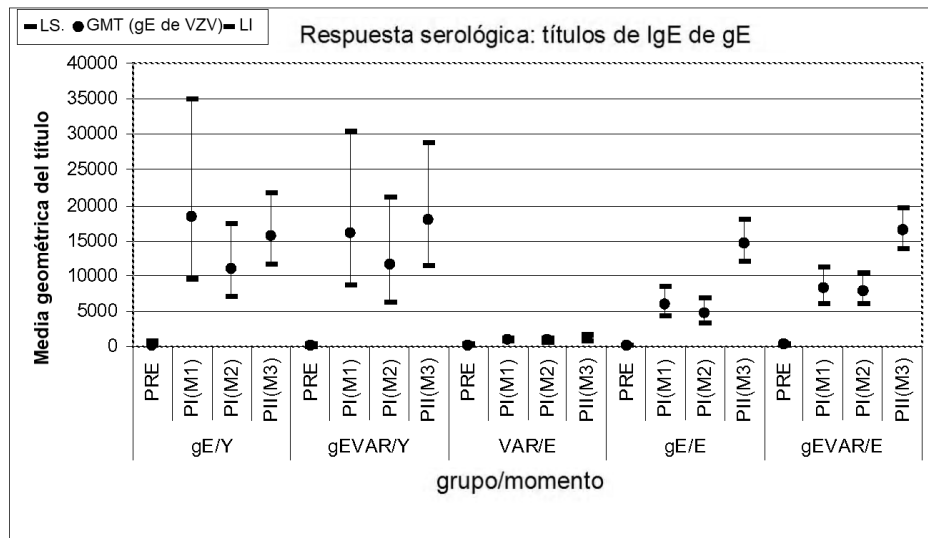


22/10/04

Objetivos 2004 LDC

2

Figura 4 Estudio CRD-004: resultados humorales

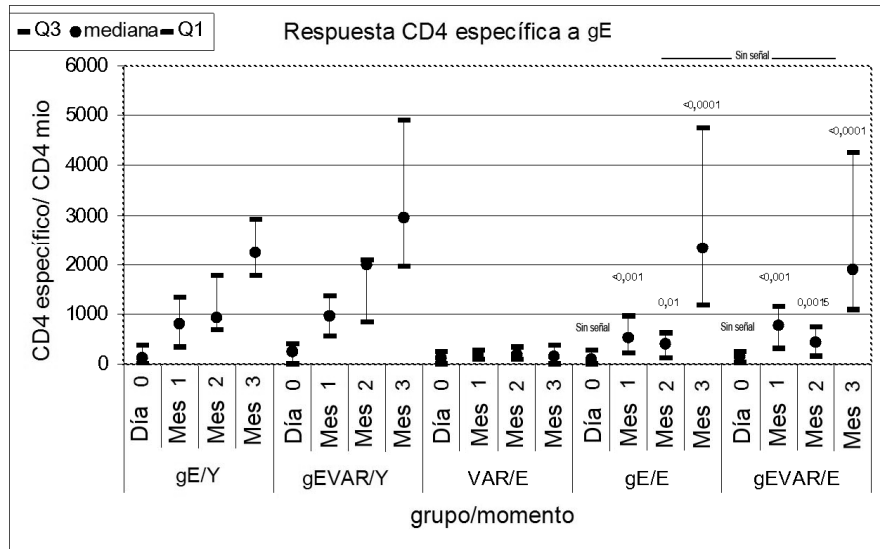


22/10/04

Objetivos 2004 LDC

3

Figura 5 Estudio CRD-004: resultados de CMI (ICS)

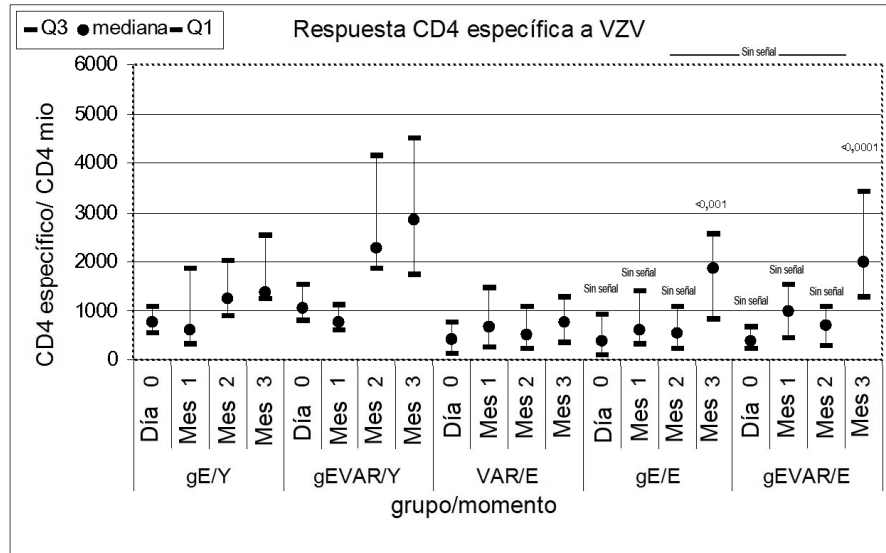


22/10/04

Objetivos 2004 LDC

4

Figura 6 Estudio CRD-004: resultados de CMI (ICS)



22/10/04

Objetivos 2004 LDC

5