

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2006.03.01	(73) Titular(es): GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS SA RUE DE L'INSTITUT 89 1330 RIXENSART BE
(30) Prioridade(s): 2005.03.03 GB 0504436	
(43) Data de publicação do pedido: 2011.02.09	(72) Inventor(es): JEAN STEPHENNE BE EMMANUEL JULES HANON BE
(45) Data e BPI da concessão: 2016.12.21 040/2017	(74) Mandatário: ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **VACINA CONTRA O VÍRUS VARICELA ZOSTER**

(57) Resumo:

UTILIZAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO IMUNOGÉNICA COMPREENDENDO GE DE VZV OU SEU FRAGMENTO IMUNOGÉNICO E UM ADJUVANTE TH-1, NA PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA A PREVENÇÃO OU MELHORIA DE ZONA E/OU NEVRALGIA PÓS-HERPÉTICA. SÃO TAMBÉM REIVINDICADAS COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO UM ANTIGÉNIO GE TRUNCADO DE VZV E UM ADJUVANTE CONTENDO QS21, COLESTEROL E 3D-MPL.

RESUMO

"VACINA CONTRA O VÍRUS VARICELA ZOSTER"

Utilização de uma composição imunogénica compreendendo gE de VZV ou seu fragmento imunogénico e um adjuvante TH-1, na preparação de um medicamento para a prevenção ou melhoria de zona e/ou nevralgia pós-herpética. São também reivindicadas composições compreendendo um antigénio gE truncado de VZV e um adjuvante contendo QS21, colesterol e 3D-MPL.

DESCRIÇÃO

"VACINA CONTRA O VÍRUS VARICELA ZOSTER"

Esta invenção refere-se a composições capazes de induzir uma resposta imunitária contra o Vírus Varicela-Zoster.

O Vírus Varicela-Zoster (VZV) é um vírus de herpes humano, o qual é o agente etiológico da varicela (*varicella*) e zona (*zoster*). A varicela resulta de uma infecção inicial ou primária, normalmente contraída durante a infância, a qual é relativamente benigna. Contudo, para adultos que não foram expostos a varicela durante a infância e, ocasionalmente, para indivíduos que são imunocomprometidos, o VZV pode ser fatal. De um modo semelhante, a infecção por VZV pode ser fatal para neonatos, devido ao vírus ser capaz de atravessar a placenta. Com contacto direto, a varicela é conhecida por uma doença infecciosa altamente transmissível.

Como a maioria dos Vírus de Herpes, o VZV tem uma tendência para infetar algumas células nas quais o seu desenvolvimento é reprimido. Após um período latente variável, o vírus Varicela-Zoster (VZ) pode ser libertado para iniciar a infecção em outras células. Esta reativação do vírus VZ provoca uma estimativa de 5 milhões de casos de zona anualmente (Plotkin *et al.*, *Postgrad Med J* 61: 155-63 (1985)). A zona é caracterizada por inflamação dos gânglios cerebrais e nervos periféricos e está associada com dor aguda.

Foi mostrado que os humanos vacinados com estirpes atenuadas de VZV receberam imunidade protetora contra infecções por VZV (Arbeter *et al.*, *J. Pediatr* 100 886-93 (1982) e Brunell *et al.*, *Lancet* ii: 1069-72 (1982)). Em particular, a estirpe OKA de VZV foi utilizada em ensaios para a prevenção de herpes zoster e nevralgia pós-herpética. A estirpe OKA tem sido também utilizada durante muitos anos na preparação de vacinas para varicela e está bem caracterizada - ver, por exemplo, o documento EP651789 e suas referências.

Um grande ensaio clínico utilizando a estirpe OKA para a indicação de zona foi publicado em *The New England Journal of Medicine* 2005, número 22, Volume 352:2271-2284 (M.N. Oxman *et al.*).

Existe ainda uma necessidade de vacinas melhoradas contra herpes zoster e distúrbios relacionados, tal como nevralgia pós-herpética (PHN).

Exposição da Invenção

A presente invenção proporciona a utilização de um antigénio gE de VZV na preparação de um medicamento para administração concomitante ou sequencial com um VZV atenuado vivo para prevenir ou diminuir a gravidade de herpes zoster e/ou nevralgia pós-herpética em indivíduos em risco de tais doenças, em que o antigénio de VZV é o antigénio truncado gE para remover a região de âncora C-terminal, e, a região de VZV é distribuída com um adjuvante compreendendo 3D-MPL, QS21 e lipossomas compreendendo colesterol. Numa forma de realização adicional, a invenção refere-se a um kit compreendendo um VZV atenuado vivo e,

separadamente, um antigénio de VZV truncado para remover a âncora C-terminal em combinação com um adjuvante compreendendo 3D-MPL, QS21 e lipossomas compreendendo colesterol, os componentes adequados para distribuição concomitante ou sequencial, ou para mistura como uma composição única antes da distribuição.

A invenção também se refere a um antigénio gE de VZV truncado para remover a região de âncora C-terminal em combinação com um adjuvante compreendendo 3D-MPL, QS21 e lipossomas compreendendo colesterol para utilização como um medicamento para administração concomitante ou sequencial com um VZV atenuado vivo para prevenir ou diminuir a gravidade de herpes zoster e/ou nevralgia pós-herpética em indivíduos em risco de tais doenças.

Figuras

A Figura 1 divulga a sequência de um gE truncado de VZV.

As Figuras 2-4 divulgam respostas humorais obtidas em ensaios clínicos humanos utilizando composições da invenção.

As Figuras 5 e 6 divulgam imunidade mediada por células obtida em ensaios clínicos humanos utilizando composições da invenção.

Descrição detalhada

No seu aspeto mais amplo, a presente divulgação refere-se a composições e regimes, como aqui descrito, para provocar uma resposta imunitária a VZV. Num aspeto, a resposta imunitária

produzida por exposição a essas composições é, de um modo adequado, reprodutivelmente elevada e estatisticamente significativa, quando comparada com aquela obtida em indivíduos que não receberam exposição às composições da invenção. A resposta imunitária pode ser avaliada por análise de um ou mais aspetos de resposta de CMI e/ou respostas de anticorpo utilizando qualquer das técnicas referidas abaixo.

Noutro aspeto, a divulgação refere-se a abordagens para a prevenção e/ou diminuição da gravidade de herpes zoster e/ou nevralgia pós-herpética (PHN). Para evitar dúvida, a invenção refere-se, num aspeto, à utilização na prevenção da incidência de zona. Quando ocorre zona a gravidade da reativação da zona é então adequadamente reduzida, em comparação com um controlo não vacinado (melhoria de zona). Num aspeto adicional, quando ocorre zona, a invenção refere-se à utilização na prevenção da incidência de PHN. Num aspeto adicional, quando ocorre PHN a gravidade de PHN é então adequadamente reduzida, em comparação com um controlo não vacinado (melhoria de PHN). A redução na gravidade pode ser avaliada, de um modo adequado, por uma redução na dor provocada por zona ou PHN, por exemplo, utilizando medidas de avaliação da dor conhecidas (e. g., Coplan *et al.*, *J Pain* 2004; 5 (6) 344 - 56). A redução na gravidade pode também ser avaliada por outros critérios, tais como duração da zona ou PHN, proporção da área corporal afetada pela zona ou PHN; ou o local da zona/PHN.

As exposições acima referem-se a todos os aspetos da divulgação.

Quando é utilizada uma estirpe viva atenuada na divulgação, então num aspeto, a estirpe de VZV viva atenuada, é a estirpe

OKA, uma estirpe bem conhecida na técnica, por exemplo, como divulgado em Arbeter *et al.* (*Journal of Pediatrics*, vol 100, Nº 6, p 886 ff), documento W09402596 e suas referências, tal como o documento US 3985615. Também pode ser utilizada qualquer outra estirpe viva atenuada adequada. Por exemplo, as estirpes Varilrix™ e Varivax™ são ambas apropriadas e comercializadas e podem ser empregues.

As estirpes de VZV inativadas inteiras, tal como OKA VZV inativada também são adequadas para utilização de acordo com a divulgação.

O antigénio de VZV para utilização de acordo com a divulgação pode ser qualquer antigénio de VZV adequado ou seu derivado imunogénico, sendo, de um modo adequado, um antigénio de VZV purificado.

Num aspeto, o antigénio ou derivado é um que é capaz de desencadear, quando distribuído em combinação, concomitante ou sequencialmente com uma estirpe de VZV viva atenuada ou de VZV inteiro inativado, uma resposta imunitária que é melhorada em relação aquela que é desencadeada pela estirpe viva atenuada/estirpe inteira inativada por si só ou pelo antigénio de VZV por si só. Essa resposta pode ser, por exemplo, melhorada em termos de uma ou mais da magnitude da resposta imunitária, duração da resposta imunitária, do número ou % ou respondedores, ou a amplitude de resposta (e. g., a gama de anticorpo ou respostas de células T detetadas), ou pode proporcionar uma melhoria ao nível clínico em termos de incidência, redução de dor ou sintomas. As melhorias na resposta imunitária podem ser avaliadas, por exemplo, por níveis de anticorpo ou atividade de imunidade mediada por célula (CMI) utilizando técnicas padrão na

técnica; as melhorias ao nível clínico também podem ser avaliadas utilizando critérios clínicos conhecidos.

Em particular, num aspeto, a resposta imunitária desencadeada pela composição ou vacina divulgada mostra um ou mais de:

- Um aumento estatisticamente significativo na resposta de CMI e/ou de anticorpo, em comparação com os níveis de pré-vacinação, quando comparadas com antigénio de VZV ou estirpe viva atenuada/estirpe inteira inativada por si só;
- Uma resposta de CMI multivalente melhorada, em comparação com níveis de pré-vacinação, quando comparada com antigénio de VZV ou estirpe viva atenuada/estirpe inteira inativada por si só. Uma resposta de CMI multivalente considera um gama de marcadores para CMI, tais como (mas não limitados a) IFN gama, IL2, TNF alfa e CD40L e uma resposta multivalente melhorada induz uma resposta de CMI ao longo de uma gama mais ampla desses marcadores ou uma maior resposta num ou mais dos marcadores quando comparada com um antigénio de VZV ou estirpe viva atenuada/estirpe inteira inativada por si só;
- Melhor resposta de CMI persistente ou de anticorpo, em comparação com níveis de pré-vacinação, quando comparada a antigénio de VZV ou estirpe viva atenuada/estirpe inteira inativada por si só. Num aspeto, a persistência é medida após 1 mês, 2 meses,

3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 12 meses, 24 meses, 36 meses ou 48 meses.

Num aspeto, as melhorias na resposta imunitária são avaliadas na população idosa, de um modo adequado, populações com mais de 50 anos de idade, para as quais o risco de zona ou PHN é maior em relação à população com menos de 50 anos de idade. A melhoria das respostas imunitárias também pode ser examinada em populações imunocomprometidas. Num aspeto, essas populações são populações alvo para qualquer forma de realização da presente divulgação.

Num aspeto, a população tem mais de 50 anos, de um modo adequado, mais de 60 anos, mais de 70 anos ou mesmo mais de 80 anos e superior. Num aspeto, a população tem 50-70 anos de idade.

Por este motivo, num aspeto, a invenção refere-se à utilização das composições e abordagens da invenção na prevenção e/ou diminuição da gravidade de zona ou PHN em humanos com mais de 50 anos de idade.

Num aspeto, a divulgação refere-se à utilização das composições e abordagens da invenção na prevenção e/ou diminuição da gravidade de zona ou PHN em indivíduos imunocomprometidos, tais como doentes de transplante ou aqueles que são positivos para o VIH.

A expressão "derivado imunogénico" abrange qualquer molécula que mantém a capacidade para induzir uma resposta imunitária a VZV após a administração ao homem. Os compostos imunogénicos aqui são capazes, de um modo adequado, de reagir

detectavelmente num imunoensaio (tais como um ELISA ou ensaio de estimulação de células T) com anti-soros e/ou células T de um doente com VZV. O rastreio para atividade imunogénica pode ser realizado utilizando técnicas bem conhecidas pelo especialista na técnica. Por exemplo, esses rastreios podem ser realizados utilizando métodos tal como aqueles descritos em Harlow e Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988.

Os métodos adequados para a produção de derivados são bem conhecidos na técnica e incluem técnicas padrão de biologia molecular, como divulgadas, por exemplo, em Sambrook *et al.*, [Molecular Cloning: A Laboratory Manual, terceira edição, 2000, Cold Spring Harbor Laboratory Press], tais como técnicas para a adição, delecção, substituição ou rearranjo de aminoácidos ou suas modificações químicas. Num aspeto, os derivados incluem, por exemplo, truncagens ou outros fragmentos.

Num aspeto, os derivados, no contexto desta divulgação, são sequências de aminoácidos compreendendo epitopos, *i. e.*, determinantes antigénicos, substancialmente responsáveis pelas propriedades imunogénicas de um polipéptido e sendo capazes de desencadear uma resposta imunitária, num aspeto, são epitopos de células T.

Num aspeto, o nível de atividade imunogénica do derivado imunogénico é, pelo menos, cerca de 50%, num aspeto, pelo menos, cerca de 70% e, num aspeto, pelo menos ou maior do que cerca de 90% da imunogenicidade para o polipéptido do qual este é derivado, de um modo adequado, como avaliado pelas técnicas de imunoensaio descritas anteriormente. Em alguns aspetos da invenção, podem ser identificadas partes imunogénicas que

possuem um nível de atividade imunogénica maior do que aquela do correspondente polipéptido de comprimento total, e. g., possuindo maior do que cerca de 100% ou 150% ou mais de atividade imunogénica.

Num aspeto, o antigénio de VZV é uma glicoproteína, num aspeto, o antigénio gE (também conhecido como gp1) ou o seu derivado imunogénico.

O antigénio gE, os seus derivados sem âncora (os quais são também derivados imunogénicos) e a sua produção estão descritos no documento EP0405867 e suas referências [ver também Vafai A. Antibody binding sites on truncated forms of varicella-zoster virus gpI (gE) glycoprotein Vaccine 1994 12:1265-9]. O documento EP19202 também divulga gE e a sua produção.

Vafai *et al.*, (Vaccine 1995, 13: 1336-38) divulgam o reforço da resposta imunitária anti-VZV num indivíduo positivo para VZV, utilizando gE sem âncora adjuvantado com Ribi monofosforil A. Levin *et al.*, (J. Infect. Dis., 2003, 188:1336-44) utilizam VZV atenuado vivo para reforçar a resposta imunitária anti-VZV em indivíduos que foram preparados com VZV atenuado vivo ou inativado.

Num aspeto, o gE é um gE truncado possuindo a sequência da figura 1 aqui e como divulgado em Virus research, vol 40, 1996 p 199 ff. A referência a gE, aqui a seguir, inclui a referência a gE truncado, a menos que evidente de outro modo a partir do contexto.

Outros antigénios adequados incluem, a título exemplificativo, gB, gH, gC, gI, IE63 (e. g., ver Huang *et al.*,

J. Virol. 1992, 66: 2664, Sharp et al., *J. Inf. Dis.* 1992, 165:852, Debrus, *J Virol.* Maio de 1995; 69(5):3240-5 e suas referências), IE62 (e. g., ver Arvin et al., *J. Immunol.* 1991 146:257, Sabella *J Virol.* Dez. de 1993; 67(12):7673-6 e suas referências) ORF4 ou ORF 10 (Arvin et al., *Viral Immunol.* 2002 15:507).

A presente divulgação também contempla que as combinações de antígeno possam ser utilizadas com o VZV vivo atenuado ou morto e, num aspeto, o gE pode ser incluído em qualquer dessa combinação. As combinações de gE com IE63 e gE com IE62 são outros exemplos.

Os antígenos de VZV e derivados de antígenos de VZV podem ser testados para atividade imunogénica adequada por utilização nos sistemas modelo como descrito nos Exemplos do presente pedido ou por ensaios clínicos em humanos. Um ou mais dos seguintes indicadores de atividade são adequados para consideração na avaliação de atividade imunogénica:

- Aumento de respostas de células T CD4 ou CD8 a VZV ou derivados de antígeno.
- Aumento em anticorpos específicos para VZV ou derivados de antígenos.
- Aumento da produção de citocina, tais como interferão γ ou IL-2 ou TNF α .
- Aumento da expressão de CD40L em células T CD4 e CD8.

- Redução na incidência de zona abaixo da incidência verificada na população geral de indivíduos igualmente em risco e, do mesmo modo, redução na gravidade da doença e/ou dor associada abaixo da incidência verificada na população geral de indivíduos igualmente em risco.

Os aumentos ou diminuições, como descritos acima, são, de um modo adequado, estatisticamente significativos em relação a controlos apropriados, tal como um grupo não vacinado da mesma idade.

Num aspeto, o VZV vivo atenuado ou VZV morto e o antigénio de VZV ou derivados de antigénio não interferem significativamente entre si, de tal modo que, quando utilizados em combinação, os 2 componentes são ainda capazes de proporcionar uma resposta imunogénica a VZV. Num aspeto, a resposta é uma resposta imunogénica protetora, se os 2 componentes forem utilizados como uma composição ou utilizados em administração sequencial ou co-administração. Será entendido que alguma interferência é tolerada, contudo, desde que a resposta imunitária protetora geral seja melhorada de algum modo (aumento em magnitude, aumento na % de respondedores ou respostas antigénicas mais amplas, por exemplo) em relação aquela de qualquer dos componentes originais utilizados individualmente.

A invenção refere-se à combinação do antigénio gE formulado como definido nas reivindicações e à estirpe OKA, utilizada para administração concomitante ou sequencial, em qualquer ordem. Quando a distribuição é concomitante, então os 2 componentes são distribuídos em diferentes locais de injeção mas durante o mesmo dia, por exemplo. Num aspeto, diferentes vias de distribuição

são utilizadas para os 2 componentes, em particular, distribuição subcutânea para a estirpe de vírus, tal como OKA e distribuição intramuscular para o antigénio gE formulado como definido nas reivindicações.

A presente divulgação também se estende para abranger, em todos os aspetos descritos, a utilização de combinações de antigénios de VZV ou derivados com uma estirpe de VZV viva atenuada ou VZV morto. As combinações adequadas de antigénios incluem, num aspeto, gE ou o seu derivado imunogénico.

A composição combinada, ou qualquer do ou ambos os componentes individuais podem, adicionalmente, compreender um adjuvante ou imunostimulante, tais como mas não limitado a, lípido A destoxificado de qualquer fonte e derivados não tóxicos de lípido A, saponinas e outros reagentes capazes, de um modo adequado, de estimular uma resposta de tipo TH1.

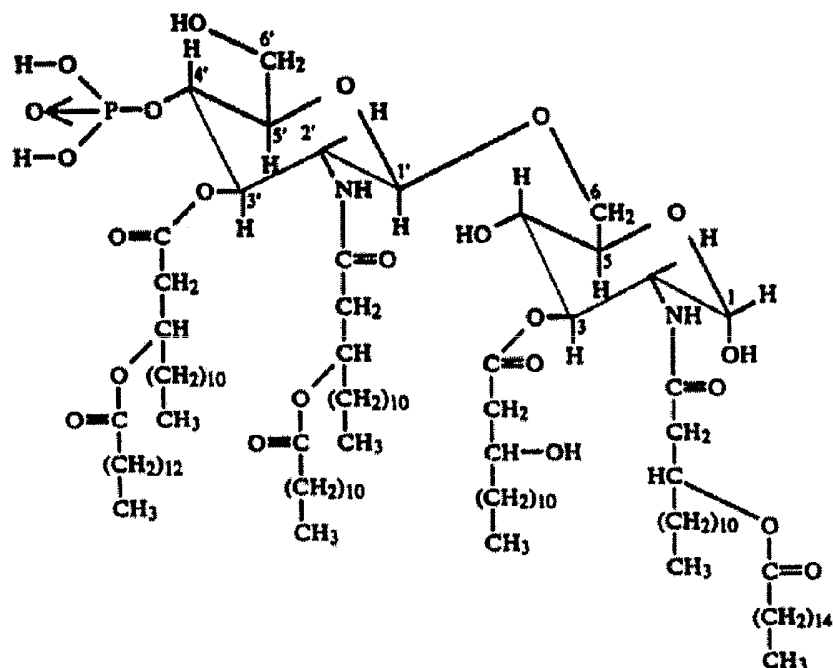
Num aspeto, a composição compreende um adjuvante capaz de estimular uma resposta de tipo TH1.

Os elevados níveis de citocinas de tipo Th1 tendem a favorecer a indução de respostas imunitárias mediadas por células para um dado antigénio, enquanto elevados níveis de citocinas de tipo Th2 tendem a favorecer a indução de respostas imunitárias humorais para o antigénio.

A distinção de resposta imunitária de tipo Th1 e Th2 não é absoluta. De facto, um indivíduo irá suportar uma resposta imunitária que está descrita como sendo predominantemente Th1 ou predominantemente Th2. Contudo, é muitas vezes conveniente considerar as famílias de citocinas em termos daquelas descritas

em clones de células T +vas CD4 murinas por Mosmann e Coffman (Mosmann, T.R. e Coffman, R.L. (1989) TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annual Review of Immunology, 7, p145-173). Tradicionalmente, as respostas de tipo Th1 estão associadas com a produção das citocinas INF- γ e IL-2 por linfócitos T. Outras citocinas, muitas vezes diretamente associadas com a indução de respostas imunitárias de tipo Th1, não são produzidas por células T, tal como IL-12. Pelo contrário, as respostas de tipo Th2 estão associadas com a secreção de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10.

Os sistemas adjuvantes adequados que promovem uma resposta predominantemente Th1, incluem Monofosforil lípido A ou um seu derivado, particularmente, monofosforil lípido A 3-de-O-acilado. Há muito tempo que é conhecido que o lipopolissacárido enterobacteriano (LPS) é um potente estimulador do sistema imunitário, embora a sua utilização em adjuvantes tenha sido reduzida pelos seus efeitos tóxicos. Um derivado não tóxico de LPS, monofosforil lípido A (MPL), produzido pela remoção do grupo de hidrato de carbono nuclear e do fosfato da glucosamina de terminação redutora, foi descrito por Ribi *et al.*, (1986, Immunology and Immunopharmacology of bacterial endotoxins, Plenum Publ. Corp., NI, p 407-419) e tem a seguinte estrutura:



Uma versão destoxificada adicional de MPL resulta da remoção da cadeia acilo da posição 3 da estrutura principal de dissacárido e é denominada monofosforil lípido A 3-O-desacilado (3D-MPL). Este pode ser purificado e preparado pelos métodos explicados no documento GB 2122204B, cuja referência também divulga a preparação de difosforil lípido A e as suas variantes de 3-O-desacilado.

Num aspeto, 3D-MPL está na forma de uma emulsão possuindo um pequeno tamanho de partícula, menos que 0,2 µm em diâmetro e o seu método de fabrico está divulgado no documento WO 94/21292. As formulações aquosas compreendendo monofosforil lípido A e um tensioativo foram descritos no documento WO 9843670A2.

Os adjuvantes derivados de lipopolissacárido bacteriano para serem formulados nas composições da presente divulgação podem ser purificados e processados a partir de fontes bacterianas ou,

em alternativa, estes podem ser sintéticos. Por exemplo, o monofosforilo lípido A purificado está descrito em Ribi *et al.*, 1986 (*supra*) e o monofosforil ou difosforil lípido A 3-O-Desacilado derivado de *Salmonella sp.* está descrito nos documentos GB 2220211 e US 4912094. Outros lipopolissacáridos purificados e sintéticos foram descritos (Hilgers *et al.*, 1986, *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, 79(4):392-6; Hilgers *et al.*, 1987, *Immunology*, 60(1):141-6; e documento EP 0549074 B1). Num aspeto, o adjuvante do lipopolissacárido bacteriano é 3D-MPL.

Por conseguinte, os derivados de LPS que podem ser utilizados na presente divulgação, são aqueles imunoestimuladores que são semelhantes em estrutura aos de LPS ou MPL ou 3D-MPL. Noutra forma de realização, os derivados de LPS podem ser um monossacárido acilado, o qual é uma sub-parte para a estrutura de MPL acima.

As saponinas são explicadas em: Lacaille-Dubois, M e Wagner H. (1996. A review of the biological and pharmacological activities of saponins. *Phytomedicine* vol 2 p 363-386). As saponinas são glicósidos de esteróide ou triterpeno amplamente distribuídas nos reinos vegetal e animal marinho. As saponinas são referidas por formarem soluções coloidais em água, as quais formam espuma em agitação e para precipitação do colesterol. Quando as saponinas estão próximas das membranas celulares, estas criam estruturas semelhantes a poro na membrana, o que provoca o rompimento da membrana. A hemólise de eritrócitos é um exemplo deste fenómeno, o qual é uma propriedade de determinadas, mas não de todas as saponinas.

As saponinas são conhecidas como adjuvantes em vacinas para administração sistémica. A atividade adjuvante e hemolítica

de saponinas individuais tem sido extensivamente estudada na técnica (Lacaille-Dubois e Wagner, *supra*). Por exemplo, Quil A (derivado da casca da árvore Sul Americana Quillaja Saponaria Molina) e as suas frações, são descritas no documento US 5057540 e "Saponins as vaccine adjuvants", Kensil, C. R., *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 1996, 12 (1-2):1-55; e documento EP 0362279 B1. As estruturas particuladas, denominadas complexos imunoestimuladores (ISCOMS), compreendendo frações de Quil A são hemolíticas e têm sido utilizadas no fabrico de vacinas (Morein, B., documentos EP 0109942 B1; WO 96/11711; WO 96/33739). As saponinas hemolíticas QS21 e QS17 (frações purificadas por HPLC de Quil A) foram descritas como potentes adjuvantes sistémicos e o método da sua produção é divulgado na Patente US Nº 5057540 e EP 0362279 B1. Outras saponinas que têm sido utilizadas em estudos de vacinação sistémica incluem aquelas derivadas de outras espécies de plantas, tais como Gypsophila e Saponaria (Bomford *et al.*, *Vaccine*, 10(9):572-577, 1992).

Um sistema melhorado envolve a combinação de um derivado de lípido A não tóxico e um derivado de saponina, particularmente, a combinação de QS21 e 3D-MPL como divulgado no documento WO 94/00153, ou uma composição menos reactogénica, em que QS21 é terminada com colesterol, como divulgado no documento WO 96/33739. Num aspeto a combinação de QS21 com 3D-MPL é utilizada na presente invenção.

O adjuvante para utilização na invenção compreende QS21 e uma formulação lipossomal compreendendo colesterol e 3D-MPL.

Uma formulação adjuvante particularmente potente envolve QS21 e 3D-MPL numa emulsão óleo-em-água está descrita no

documento WO 95/17210 e é também adequada para utilização de acordo com a divulgação.

Por conseguinte, num aspeto da divulgação, é proporcionada uma composição compreendendo um antigénio de VZV ou derivado adjuvantado com lípido A destoxificado ou um derivado não tóxico de lípido A. Num aspeto, a composição é adjuvantada com um monofosforil lípido A ou seu derivado.

Num aspeto, a composição compreende, além disso, uma saponina, a qual, num aspeto, é QS21 e, noutro aspeto, é QS21 terminada com colesterol, como divulgado no documento WO 96/33739.

A composição imunogénica divulgada compreende, opcionalmente, uma emulsão óleo-em-água, a qual pode ser utilizada em combinação com outros adjuvantes, tais como QS21 e/ou 3D-MPL, como divulgado acima. As formulações adjuvantes compreendendo uma emulsão óleo-em-água são divulgadas nos documentos WO9911241 e WO9912565.

Uma escolha de adjuvante alternativa é um dinucleótido CpG não metilado ("CpG"). CpG é uma abreviatura para motivos de dinucleótido citosina-guanosina, presentes no ácido nucleico. Os oligonucleótidos CpG são divulgados nos documentos WO 96/02555 e EP 468520.

Num aspeto, uma combinação de qualquer dos adjuvantes aqui descritos (QS21 ou QS21 terminadas com colesterol + 3DMPL, opcionalmente, com uma emulsão óleo-em-água) é utilizada com gE, ou seu derivado imunogénico, utilizados em administração

concomitante ou sequencial com um VZV vivo atenuado ou VZV inteiro inativado.

A presente divulgação também proporciona um método para produzir um kit adequado para induzir uma resposta imunitária contra a zona, o método compreendendo a mistura de uma preparação de antigénio de VZV da presente invenção em conjunto com um adjuvante ou combinação de adjuvante e combinação num kit com um VZV vivo atenuado.

A quantidade de antigénio de VZV é seleccionada numa quantidade que induz uma resposta imunoprotectora sem efeitos secundários adversos, significativos, em vacinas típicas. Essa quantidade irá variar dependendo de qual imunogénio específico é empregue e como é apresentado. Geralmente, espera-se que cada dose irá compreender 1-1000 µg de proteína, tais como 2-100 µg, ou 5-60 µg. Quando o gE é utilizado então, num aspeto, podem ser utilizados 25-100 µg de gE em humanos, tal como 40-100 µg de gE para utilização humana, num aspeto, cerca de 25 µg, cerca de 50 µg ou cerca de 100 µg de gE, de um modo adequado, 25 µg, 50 µg ou 100 µg de gE. Para cada estirpe OKA, por exemplo, uma dose adequada é 500-50000 pfu/0,5 mL, tal como 2000-6000 pfu/0,5 mL, com uma dose adequada da estirpe Oka de GSK Varilrix sendo, por exemplo, 6000-25000 por dose, por exemplo, 10000 pfu/dose. Podem ser empregues doses mais elevadas, tais como 30000 pfu, 40000 pfu, 50000 pfu 60000 pfu, 70000 pfu, 80000 pfu, 90000 pfu ou mesmo 100000 pfu.

Uma quantidade ótima para uma vacina particular pode ser determinada por estudos padrão que envolvem a observação de respostas imunitárias apropriadas em indivíduos. Após uma

vacinação inicial, os indivíduos podem receber uma ou diversas imunizações de reforço adequadamente espaçadas.

A composição ou composições da presente divulgação podem ser formuladas através de qualquer modo de administração apropriado, incluindo por exemplo, administração tópica, oral, nasal, mucosal, intravenosa, intradérmica, intraperitoneal, subcutânea e intramuscular. A distribuição da estirpe OKA é, num aspeto, através de distribuição subcutânea.

A composição imunogénica da presente divulgação pode ser utilizada numa composição de vacina, opcionalmente em combinação com um adjuvante e/ou (outro) veículo adequado.

O antigénio de VZV e VZV atenuado para utilização de acordo com a presente invenção, pode ser utilizado em conjunto numa composição para provocar uma resposta imunitária a VZV, ou separadamente - concomitante ou sequencialmente num regime de reforço primário. Para distribuição concomitante ou sequencial, os componentes da vacina podem ser utilizados em qualquer ordem. Numa forma de realização, a distribuição de um VZV vivo atenuado ou VZV inteiro inativado é seguido por um antigénio de VZV ou seu derivado imunogénico. Noutra forma de realização, a distribuição de um antigénio de VZV ou seu derivado imunogénico é seguida por distribuição do VZV vivo atenuado ou VZV inteiro inativado.

A divulgação refere-se ainda a um método de prevenção e/ou diminuição da gravidade de herpes zoster e/ou nevralgia pós-herpética compreendendo a distribuição, a um indivíduo em risco de zona, de uma composição imunogénica compreendendo um VZV vivo atenuado e um antigénio de VZV.

Num aspeto adicional, a divulgação refere-se a um método de prevenção e/ou diminuição da gravidade de herpes zoster e/ou nevralgia pós-herpética compreendendo distribuição sequencial ou concomitante, a um indivíduo em risco de zona, de um VZV vivo atenuado e um antigénio de VZV.

Num aspeto adicional, a divulgação refere-se a um regime de reforço primário em que um antigénio de VZV, num aspeto, um antigénio adjuvantado é distribuído em primeiro lugar, após o qual o sistema imunitário é reforçado com distribuição de um VZV atenuado.

Um regime de reforço primário em humanos compreende, num aspeto, imunização com 25-100 µg de gE, num aspeto, 40-100 µg de gE, tais como 50 ou cerca de 50 µg de gE ou um seu derivado imunogénico, adjuvantado com QS21 (por exemplo, QS21 terminada com colesterol, como descrito acima) e 3D-MPL, e reforçado com a estirpe OKA de VZV.

Quando são utilizados os regimes de reforço primário ou quando são utilizados regimes de vacinação múltipla, então 2, 3, 4 ou mais imunizações podem ser empregues. Os regimes adequados para reforço primário incluem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 meses entre imunizações individuais.

Um esquema de reforço primário compreende, num aspeto, distribuição de um antigénio de VZV ou seu derivado imunogénico, de um modo adequado, um antigénio de VZV adjuvantado ou derivado, aos 0 meses e reforço com um VZV vivo atenuado aos 2 M.

Num esquema de distribuição alternativo, existe uma distribuição concomitante dos dois componentes individuais (antigénio de VZV ou derivado e VZV vivo atenuado) aos 0 e 2 meses.

Ainda numa forma de realização adicional, a invenção refere-se a um kit compreendendo um VZV vivo atenuado ou VZV inteiro inativado e um antigénio de VZV como definido nas reivindicações.

A divulgação refere-se também a um método para o fabrico de uma composição imunogénica, o método compreendendo a combinação de um VZV vivo atenuado e um antigénio de VZV.

A divulgação refere-se ainda à utilização de uma estirpe de VZV vivo atenuado na preparação de uma vacina de combinação com um antigénio de VZV para a prevenção de herpes zoster, e à utilização de um antigénio de VZV na preparação de uma vacina de combinação com uma estirpe de VZV vivo atenuado para a prevenção de herpes zoster.

Num segundo aspeto da divulgação, um antigénio gE, ou seu derivado imunogénico ou fragmento imunogénico, pode ser utilizado com um adjuvante, para proporcionar uma composição imunogénica ou vacina. Isto é, o antigénio gE ou seu derivado imunogénico ou fragmento imunogénico pode ser utilizado num esquema de vacinação na ausência de uma estirpe viva atenuada ou estirpe inteira inativada.

Por este motivo, o segundo aspeto da divulgação refere-se a uma composição imunogénica ou vacina compreendendo gE ou seu

derivado imunogénico ou fragmento imunogénico em combinação com um adjuvante TH1.

A divulgação refere-se também, particularmente, à utilização de uma composição compreendendo gE ou um seu derivado imunogénico ou fragmento imunogénico em combinação com um adjuvante TH1, na preparação de um medicamento para a prevenção ou melhoria de reativação de herpes zoster e/ou nevralgia pós-herpética.

A expressão "derivado imunogénico" em relação a gE é como descrita acima, em conjunto com métodos para obter esses derivados, tal como fragmentos de gE. Os fragmentos imunogénicos como aqui descritos, são derivados imunogénicos que mantêm a capacidade para induzir uma resposta imunitária ao VZV após a administração ao homem.

Num aspeto da divulgação, é utilizado um truncado de gE, no qual o gE possui uma truncagem C-terminal.

Num aspeto, a truncagem remove desde 4 a 20 por cento do total dos resíduos de aminoácido na extremidade terminal carboxilo.

Num aspeto, o gE não possui a região de âncora terminal carboxilo (de um modo adequado, aproximadamente aminoácidos 547-623 da sequência de tipo selvagem).

Num aspeto, o gE é um gE truncado possuindo a sequência da figura 1 aqui e como divulgado na pesquisa de Vírus, (Haumont *et al.*, Vol 40, 1996 p 199-204).

A referência a gE, aqui a seguir, inclui a referência a gE truncado, ou outros fragmentos ou derivados de gE, a menos que aparente de outro modo a partir do contexto.

Noutro aspeto da divulgação, a composição compreende gE de comprimento total.

Noutro aspeto, o gE ou seu derivado ou fragmento é liofilizado. Noutro aspeto, o gE ou seu derivado ou fragmento é reconstituído numa solução contendo um adjuvante (tais como um adjuvante contendo QS21, colesterol e 3D-MPL) antes de distribuição.

Num aspeto, a composição ou vacina compreendem gE e um adjuvante TH-1 e não compreendem um antigénio IE63 ou sua parte. Num aspeto, a composição ou vacina compreendem gE e um adjuvante TH-1 e não compreendem qualquer outro antigénio de VZV. Num aspeto, a composição ou vacina compreendem gE e um adjuvante TH-1 e não compreendem qualquer outro antigénio viral.

Num aspeto, o gE ou seu fragmento imunogénico não está na forma de uma proteína de fusão.

Num aspeto, a composição ou vacina consistem essencialmente de QS21, um antigénio gE truncado de VZV e lipossomas, compreendendo colesterol e 3D-MPL.

Num aspeto, a composição ou vacina consistem de 3D-MPL, QS21, um antigénio gE truncado de VZV, lipossomas compreendendo colesterol e um veículo farmacêuticamente aceitável.

A composição pode ser utilizada na preparação de um medicamento para a prevenção ou melhoria de reativação de herpes zoster e/ou nevralgia pós-herpética.

A composição ou vacina é utilizada, de um modo adequado, na população de indivíduos com 50 ou mais que 50 anos. De um modo adequado, a população é a população daqueles mais velhos que 55, 60, 65, 70, 75, 80 ou mais velhos que 80 anos. De um modo adequado, a população é 50-70 anos.

Num aspeto, a população de indivíduos são aqueles que tiveram varicela ou que tomaram uma vacina de varicela viva.

Por este motivo, a divulgação refere-se à utilização de uma composição como descrita acima na preparação de um medicamento para a prevenção ou melhoria de reativação de herpes zoster e/ou nevralgia pós-herpética numa população de indivíduos com 50 anos ou mais.

A divulgação também se refere, por este motivo, a um método para a prevenção ou melhoria de reativação de herpes zoster e/ou nevralgia pós-herpética, o método compreendendo distribuição, a um indivíduo com sua necessidade, de uma composição da invenção.

Num aspeto, a composição da invenção é utilizada naqueles indivíduos em cujo vírus varicela-zoster não foi reativado.

A composição pode ser utilizada em doses e vias de distribuição como referido acima para o primeiro aspeto da divulgação. Especificamente, a quantidade de antigénio gE é selecionada como uma quantidade que induz uma resposta

imunoprotectora sem efeitos secundários adversos, significativos em vacinas típicas. Essa quantidade irá variar dependendo de qual imunogénio específico é empregue e como este é apresentado. Geralmente, é esperado que cada dose irá compreender 1-1000 µg de proteína, tais como 2-100 µg ou 5-60 µg. Quando é utilizado gE então é utilizado, de um modo adequado, 25-100 µg de gE, num aspeto 40-100 µg de gE, tal como cerca de 25 µg, 50 µg ou cerca de 100 µg de gE, de um modo adequado, 25 µg, 50 µg ou 100 µg de gE. Uma quantidade ótima para uma vacina particular pode ser determinada por estudos padrão que envolvem a observação de respostas imunitárias apropriadas em indivíduos. Após uma vacinação inicial, os indivíduos podem receber uma ou diversas imunizações de reforço adequadamente espaçadas.

Num aspeto, a composição ou vacina com gE e adjuvante é utilizada num regime de distribuição de uma dose. Num aspeto, a composição ou vacina com gE e adjuvante é utilizada num regime de distribuição de duas doses.

Num aspeto, a composição ou vacina da invenção é utilizada num regime de 2 doses com um espaçamento de 2 meses entre doses.

Num aspeto, o adjuvante TH-1 é qualquer adjuvante identificado acima para o primeiro aspeto da divulgação. Em particular, pode ser utilizada uma combinação de 3D-MPL e QS21, por exemplo, como divulgado no documento WO94/00153, ou uma composição menos reactogénica em que QS21 é terminada com colesterol, como divulgado no documento WO 96/33739 e US6846489. Um adjuvante alternativo compreende QS21 e 3D-MPL numa emulsão óleo-em-água, como descrito no documento WO 95/17210.

Num aspeto, uma formulação compreende uma truncagem C-terminal do antigénio gE de VZV, por exemplo, aquele apresentado na Figura 1, em combinação com 3D-MPL e QS21.

Noutro aspeto, a divulgação refere-se a um kit compreendendo, como componentes separados, um adjuvante TH-1 e um antigénio gE ou seu fragmento imunogénico, como descrito acima, adequado para preparação extemporânea de uma composição de vacina. Num aspeto, ambos os componentes são líquidos. Num aspeto, um componente é liofilizado e é adequado para reconstituição com o outro componente. Num aspeto, o kit compreende um antigénio gE possuindo a sequência da figura 1 e um adjuvante compreendendo QS21 e lipossomas compreendendo colesterol e 3D-MPL.

A preparação de vacina é geralmente descrita em *New Trends and Developments in Vaccines*, Voller et al. (eds), University Park Press, Baltimore, Maryland, 1978.

Os aspetos da presente divulgação incluem:

A Uma composição imunogénica compreendendo um antigénio de VZV ou seu derivado imunogénico em combinação com um VZV vivo atenuado ou VZV inteiro inativado.

B Um método de prevenção e/ou diminuição da gravidade de herpes zoster e/ou nevralgia pós-herpética (PHN), compreendendo a distribuição, a um indivíduo, de uma composição imunogénica compreendendo um antigénio de VZV ou seu derivado imunogénico em combinação com um VZV vivo atenuado ou VZV inteiro inativado.

C Um método de prevenção e/ou diminuição da gravidade de herpes zóster e/ou nevralgia pós-herpética, o método compreendendo distribuição sequencial ou concomitante, a um indivíduo, de um antigénio de VZV ou seu derivado imunogénico em combinação com um VZV vivo atenuado ou VZV inteiro inativado.

D Um método de acordo com o parágrafo C, em que um antigénio de VZV é distribuído antes do VZV vivo atenuado.

E Um método de acordo com o parágrafo C, em que um antigénio de VZV é distribuído após o VZV vivo atenuado.

F Um método de acordo com o parágrafo C, em que um antigénio de VZV é distribuído concomitantemente com o VZV vivo atenuado, de um modo preferido, com cada componente num diferente braço de um doente.

G Um kit compreendendo um VZV vivo atenuado ou VZV inteiro inativado e, separadamente, um antigénio de VZV ou seu derivado imunogénico, os componentes adequados para distribuição concomitante ou sequencial, ou para mistura como uma composição única antes da distribuição.

H Um método para o fabrico de uma composição imunogénica, o método compreendendo a combinação de um VZV vivo atenuado ou VZV inteiro inativado com um antigénio de VZV ou o seu derivado imunogénico.

I Utilização de uma estirpe de VZV vivo atenuado na preparação de uma composição imunogénica para prevenção e/ou diminuição da gravidade de herpes zoster e/ou nevralgia pós-herpética, em que a estirpe de VZV vivo atenuado é utilizada

em combinação com um antígeno de VZV ou o seu derivado imunogénico.

J Utilização de uma estirpe de VZV inteiro inativado na preparação de uma composição imunogénica para prevenção e/ou diminuição da gravidade de herpes zoster e/ou nevralgia pós-herpética, em que a estirpe de VZV inteiro inativado é utilizada em combinação com um antígeno de VZV ou o seu derivado imunogénico.

K Utilização de um antígeno de VZV ou seu derivado imunogénico na preparação de uma composição imunogénica para prevenção e/ou diminuição da gravidade de herpes zoster e/ou nevralgia pós-herpética, em que o antígeno de VZV é utilizado em combinação com uma estirpe de VZV vivo atenuado ou estirpe de VZV inteiro inativado.

L Utilização de acordo com qualquer dos parágrafos I-K, em que o antígeno ou seu derivado é distribuído numa abordagem de reforço primário antes da estirpe de VZV.

M Utilização de acordo com qualquer dos parágrafos I-K, em que o antígeno ou seu derivado é distribuído numa abordagem de reforço primário após a estirpe de VZV.

N Utilização de acordo com qualquer dos parágrafos I-K, em que o antígeno ou seu derivado é distribuído concomitantemente com a estirpe de VZV.

O Utilização de acordo com qualquer dos parágrafos I-K, em que o antígeno ou seu derivado é distribuído em mistura com a estirpe de VZV.

P Uma utilização, método, kit ou composição de acordo com qualquer parágrafo anterior, em que a estirpe de VZV vivo atenuado é a estirpe OKA.

Q Uma utilização, método, kit ou composição de acordo com qualquer parágrafo anterior, em que o antigénio de VZV é o antigénio gE ou o seu derivado imunogénico.

R A utilização, método, kit, composição ou vacina de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o antigénio de VZV é distribuído com um adjuvante capaz de estimular uma resposta do tipo TH1.

A presente invenção é ilustrada pelos Exemplos seguintes, não limitativos.

Exemplo 1

Podem ser definidos três grupos experimentais para o estudo da invenção:

	Regime
1 50 µg de gE + adjuvante AS1 (MPL [®] /QS21)	0, 2 meses
2 Estirpe OKA (Varilrix [™]) ~ 10000 pfu/dose	0, 2 meses
3 Administração concomitante de 50 µg de gE + grupo AS1 (como em 1) com Varilrix [™] (como em 2)	0, 2 meses

MPL[®] = 3D-MPL

O gE utilizado pode ser gE truncado, como divulgado na Figura 1.

Varilrix™ é uma estirpe OKA comercializada.

Os voluntários humanos (por exemplo, 50 por grupo - saudáveis, com idade de 50-70 anos) podem ser selecionados para serem vacinados de acordo com o protocolo acima e os resultados podem ser avaliados por medição de ambas as respostas de anticorpo e de imunidade mediada por células, por exemplo, por técnicas de coloração intracelular (ICS, Roederer *et al.*, 2004 Clin. Immunol. 110: 199) ou ELISA, respetivamente, estas sendo bem conhecidas na técnica.

A imunidade mediada por células específicas pode ser avaliada por, por exemplo, incubação *in vitro* de PBMC de doente com extratos de vírus de varicela-zoster, bem como antigénios de VZV específicos ou péptidos gE, IE63 e IE62. A análise pode ser realizada ao nível de, por exemplo:

- a Linfoproliferação (dados expressos como Índice de Estimulação [SI]): GM, aumento de vezes em GM e % de respondedores
- b Análise de expressão de IFN γ ou IL2 ou TNF α ou CD 40L por células CD4 e CD8 por ICS (coloração de citocina intracelular): GM, aumento de vezes em GM e % de respondedores

A eficácia pode ser avaliada por procura de um aumento significativo na resposta de CMI e/ou de anticorpo em comparação com níveis de pré-vacinação.

A eficácia de outros antígenos ou abordagens pode ser avaliada utilizando estas técnicas ou semelhantes e comparando níveis de pré-vacinação com níveis de pós-vacinação.

Exemplo 2

A experiência do Exemplo 1 foi realizada em voluntários humanos de diferentes idades, como se segue:

Grupo A gE AS1 em adultos de 18-30 anos
 Grupo B gE distribuído concomitantemente com a estirpe Varilrix OKA em adultos de 18-30 anos
 Grupo C estirpe Varilrix OKA apenas em adultos de 50-70 anos
 Grupo D gE AS1 em adultos de 50-70 anos
 Grupo E gE distribuído concomitantemente com a estirpe Varilrix OKA em adultos de 50-70 anos

O esquema de vacinação foi como se segue:

Grupo	Idade (anos)	N	Vac 1 (Mês 0)	Vac 2 (Mês 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™

O adjuvante AS1 compreende 3D-MPL e QS21 numa forma terminada com colesterol e foi produzido como descrito no documento W09633739, aqui incorporado por referência. Em particular, o adjuvante AS1 foi preparado essencialmente como o

Exemplo 1.1 do documento WO9633739. O adjuvante compreende: lipossomas que, por sua vez, compreendem dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), colesterol e 3D-MPL [numa quantidade de 1000 µg de DOPC, 250 µg de colesterol e 50 µg de 3D-MPL, cada valor dado aprox. por dose de vacina], QS21 [50 µg/dose], PBS e água até um volume de 0,5 mL.

No processo de produção de lipossomas contendo MPL, a DOPC (Dioleoilfosfatidilcolina), colesterol e MPL são dissolvidos em etanol. É formada uma película lipídica por evaporação de solvente sob vácuo. É adicionada Solução Salina de Tampão Fosfato ou PBS (9 mM de Na_2HPO_4 , 41 mM de KH_2PO_4 , 100 mM de NaCl) a pH 6,1 e a mistura é submetida a pré-homogeneização, seguida por microfluidização a 15000 psi (20 ciclos). Isto conduz à produção de lipossomas, os quais são filtrados de modo estéril através de uma membrana de 0,22 µm numa área asséptica (classe 100). O produto estéril é depois distribuído em recipientes estéreis de vidro e armazenados numa sala fria (+2 a +8 °C). Deste modo, os lipossomas produzidos contêm MPL na membrana (o "MPL na" forma de realização do documento WO9633739).

O gE truncado da Figura 1 foi expresso em células CHO K1, utilizando técnicas padrão e purificado, utilizando, por ordem, cromatografia de permuta aniónica, cromatografia de interação hidrofóbica, cromatografia de permuta iónica, diafiltração e nanofiltração, seguido por esterilização através de um filtro de 0,22 µm.

Em particular, foram utilizados os passos seguintes na purificação de gE

Primeiro passo: cromatografia de permuta aniônica

O sobrenadante da cultura contendo o gE (aprox. 30 mg/L) é purificado, diretamente após clarificação da suspensão celular ou após descongelamento a 4 °C. Após transferência para um garrafão de 20 litros, o pH do sobrenadante é ajustado para 6.

O passo de captura ocorre à temperatura ambiente numa coluna de cromatografia contendo uma resina Q Sepharose XL.

Após desinfecção com hidróxido de sódio, a coluna é condicionada no tampão de captura (piperazina 20 mM pH 6). O sobrenadante é então carregado na coluna e a coluna é lavada com tampão de equilíbrio e uma solução de piperazina 20 mM + NaCl 150 mM pH 6.

A fração contendo o gE é depois eluída com uma solução de piperazina 20 mM + NaCl 250 mM a pH 6.

Segundo passo: cromatografia de interação hidrofóbica

Este passo de cromatografia ocorre à temperatura ambiente numa resina Toyopearl butyl-650 M (Tosoh Biosep).

A fração eluída com 20 mM de piperazina + 250 mM de NaCl no passo de Q Sepharose XL é completada até 1 M em sulfato de amônio e ajustada para pH 7,5.

Após desinfecção com hidróxido de sódio e antes da carga desta fração, a coluna é condicionada no tampão de captura (50 mM de KH_2PO_4 + 1 M de sulfato de amônio com pH 7,5). Após a

carga, a coluna é lavada com tampão 50 mM de KH_2PO_4 + 100 mM de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ com pH 7,5. O gE é eluído com tampão 50 mM de KH_2PO_4 + 25 mM de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ com pH 7,5.

Terceiro passo: cromatografia de afinidade em ião metálico imobilizado

Este passo de cromatografia ocorre à temperatura ambiente numa resina Chelating Sepharose Fast Flow. Esta resina é saturada num ião metálico (Ni) por aplicação de uma solução de sulfato de níquel (1%) e o excesso de iões não ligados (Ni), é removido por lavagem. A fração de gE eluída a 50 mM de KH_2PO_4 + 25 mM de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ com pH 7,5 na fase hidrofóbica é completada até 0,5 M de NaCl e ajustada para pH 7,5.

Após desinfecção, a coluna é equilibrada no tampão de captura (50 mM de KH_2PO_4 + 0,5 M de NaCl com pH 7,5). A solução de gE é carregada na coluna, a qual é depois lavada com uma solução de 50 mM de KH_2PO_4 + 0,5 M de NaCl com pH 5,6. O gE é depois eluído com um tampão de 50 mM de acetato de sódio + 0,5 M de NaCl com pH 5, e neutralizada com uma solução 1 M de Tris com pH 9,5.

Quarto passo: diafiltração

A troca de tampão e a eliminação de sais a partir da fração gE eluída a pH 5 no passo anterior são realizadas por ultrafiltração tangencial. Este passo é realizado inteiramente a +4 °C.

A ultrafiltração é realizada pelo sistema Millipore Proflux M12, equipado com uma membrana de 10 kDa Pellicon2 Mini de celulose regenerada (cat: P2C010C01) de peso molecular nominal limite e uma área de superfície de 0,1 m² colocada num alojamento de mini-cassete Pellicon2 (cat. XX42PMINI).

Após enxaguamento com água e desinfecção com hidróxido de sódio, todo o sistema com membrana é enxaguado com 2 litros de tampão PBS modificado (= 8,1 mM de Na₂HPO₄2H₂O, 1,47 mM de PH₂PO₄, 137 mM de NaCl, 2,68 mM de KCL com pH 7,2) e, depois, equilibrado com 2 litros do mesmo tampão até ser atingido no permeado um valor de pH de 7,2.

A medição da permeabilidade da membrana é verificada. O teste integridade na membrana é realizado através da colocação do sistema sob pressão até 1 bar antes e no final do passo de diafiltração. Se esta membrana for utilizada duas vezes com um intervalo de uma semana, a integridade irá ser testada 3 vezes (uma vez antes de cada ultrafiltração e uma vez após a segunda filtração). A membrana é considerada como estando intacta se a perda de pressão registada ao longo de 5 minutos é menos do que 0,1 bar.

A concentração da fração de gE eluída a pH 5 no passo de afinidade é avaliada através de medição da densidade ótica a 280 nm. A correlação entre a absorvância a 280 nm e a concentração de proteína do gE por microBCA é fixa a 1 OD₂₈₀ = 1,75 mg/mL.

A solução contendo o gE é diafiltrada contra 10 volumes de tampão PBS modificado (= 8,1 mM de Na₂HPO₄2H₂O, 1,47 mM de PH₂PO₄, 137 mM de NaCl, 2,68 mM de KCL com pH 7,2). As condições de

pressão são definidas de tal modo que o período de diafiltração é cerca de 1½-2 horas (fluxo do permeado aprox. 60 mL/min). O resíduo de diafiltração é depois recuperado e na base da linha de base OD₂₈₀ a membrana é enxaguada com PBS modificado, para dar uma concentração final aproximada de 0,4 mg/mL.

Quinto passo: nanofiltração

Este passo seguinte torna possível a eliminação de vírus com um diâmetro de mais que 15 nm, por retenção. Este passo é realizado inteiramente a 4 °C.

A nanofiltração é realizada num filtro PLANOVA 15N (tamanho médio de poro 15 nm; área de superfície de filtração 0,12 m² (ASAHI cat: 15NZ-120)). Sob uma pressão constante de 0,45 bar, a solução de gE é filtrada na membrana e recuperada no outro lado com os vírus removidos.

Os tubos e alojamento (coluna XK50) são desinfetados durante 2 horas com uma solução de NaOH 0,5 M. O todo é então enxaguado e neutralizado com o tampão PBS modificado (o mesmo tampão da diafiltração) até ser alcançado um valor de pH de 7,2.

Após fixação do nanofiltro PLANOVA 15N (lado de alimentação) sob o alojamento, o filtro é enxaguado e equilibrado com uma solução de PBS modificada.

O resíduo de diafiltração contendo a solução de gE é, em primeiro lugar, pré-filtrado através de 0,22 µm (mini kleenpak OU Acropak20, dependendo do volume a ser filtrado) antes de ser

nano-filtrado a uma pressão constante de 0,45 bar no PLANOVA 15N.

No final da nanofiltração, o filtro é enxaguado com um volume suficiente de PBS modificado para dar uma concentração final do agregado de aprox. 0,3 mg/mL.

Para finalizar, a membrana é lavada com 50 mL de PBS modificado. A solução é recuperada através da saída do resíduo.

Os testes de integridade na membrana do PLANOVA 15N são depois realizados como se segue:

- o primeiro teste consiste na colocação da membrana sob pressão ($1,0 \text{ kg/cm}^2$) e observar a formação de bolhas de ar. Este teste deteta quaisquer grandes desvios.
- o segundo teste: a eliminação de partículas de ouro (PARTICORPLANOVA-QCVAL4) verifica a estrutura da membrana (boa distribuição de poros e capilares grandes).

Composição de Vacina

O componente gE da vacina compreende 50 µg de gE e os excipientes cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de monopotássio, fosfato de dissódio e água para injeção, bem como o adjuvante AS1. A função dos sais inorgânicos é garantir isotonicidade e pH fisiológico.

Num recipiente de vidro estéril, foram misturados água para injeção, solução salina tamponada com fosfato concentrada e

antigénio gE, de modo a alcançar a concentração de ingrediente como abaixo:

Ingredientes	Quantitativo (por dose)
gE	50 µg
Cloreto de sódio (NaCl)	1603 µg
Fosfato de dissódio (NaH ₂ PO ₄)	288 µg
Fosfato de monopotássio (KH ₂ PO ₄)	40 µg
Cloreto de potássio (KCl)	40 µg
Água para injeção	q.b. a 0,2 mL

A solução é misturada durante 30 a 40 minutos. O pH é verificado e ajustado a $7,2 \pm 0,1$ com HCl ou NaCl ou apropriado e agitado durante mais 10 minutos.

O agregado final é armazenado em garrafas de polipropileno a -20 °C e transferido para GSK Bio para enchimento. A vacina é cheia em frasquinhos de vidro siliconizado, estéreis, de 3 mL (0,25 mL/frasquinho) os quais são fechados com rolhas de cinzentas de borracha de clorobutilo e vedados com tampa de alumínio de rasgo central. Os frasquinhos aprovados, inspecionados, são depois armazenados a -20 °C.

Distribuição da vacina

A vacina de gE-AS1 para administração foi obtida por mistura da preparação líquida de antigénio com o adjuvante AS1 líquido imediatamente antes da injeção (no máximo uma hora antes

da injeção). A OKA (Varilrix™) foi um lote comercializado preparado de acordo com as instruções do fabricante.

As formulações de vacina foram como se seguem:

<u>Vacina</u>	<u>gE</u>
Formulação	50 µg de antigénio (gE) de VZV em volume de 0,2 mL de AS1 em volume de 0,5 mL
Apresentação	Frasquinho de vidro contendo gE líquido
Volume de Dose Total*	0,7 mL (após reconstituição)

<u>Vacina</u>	<u>Varilrix com diluente</u>
Formulação	Aproximadamente $10^{4,0}$ pfu/dose volume de 0,5 mL
Apresentação	Frasquinho de vidro contendo vacina liofilizada para reconstituição
Volume de Dose Total*	0,5 mL

O componente gE AS1 foi administrado por injeção intramuscular.

O componente Varilrix foi administrado por injeção subcutânea.

Análise de resultados

O protocolo do ensaio clínico, apresentado na preparação para o ensaio clínico, delineou os tipos de estudos que deveriam ser realizados no ensaio, como se segue:

- a Linfoproliferação (dados expressos como Índice de Estimulação [SI]): GM, aumento de vezes em GM e % de respondedores após estimulação por lisado de VZV.
- b Resposta de IFN gama e/ou IL2, TNF alfa, CD40L, CD4 e CD8 por ICS (coloração intracelular): GM, - aumento de vezes em GM e % de respondedores após estimulação por lisado de VZV e péptidos gE, IE62 e IE63.

Linfoproliferação

Os linfócitos específicos para antígeno de sangue periférico podem ser restimulados *in vitro* para proliferar, se incubados o seu antígeno correspondente. Consequentemente, a quantidade de linfócitos específicos para antígeno pode ser estimada por ensaio de incorporação de contagem de timidina tritiada. No presente estudo, o antígeno de VZV ou péptido derivado de proteínas de VZV irá ser utilizado como antígeno para restimular os linfócitos específicos para VZV. Os resultados irão ser expressos como um índice de estimulação (SI), o qual corresponde à proporção entre a linfoproliferação específica para antígeno e a inicial.

Citometria de Fluxo de Citocina (CFC)

As células T CD4 e CD8 específicas para antígeno de sangue periférico podem ser restimulados *in vitro* para expressar CD40L, IL-2, TNF alfa e IFN gama se incubadas com o seu antígeno correspondente. Consequentemente, as células T CD4 e CD8 específicas para antígeno podem ser enumeradas por citometria

de fluxo após convencional marcação de imunofluorescência de fenótipo celular, bem como produção de citocinas intracelulares. No presente estudo, antígeno de VZV ou péptido derivado de proteínas de VZV irá ser utilizado como antígeno para restimular as células T específicas para VZV. Os resultados irão ser expressos como uma frequência de células T CD4 ou CD8 positivas para citocina(s) dentro da subpopulação de células T CD4 ou CD8.

Anticorpo específico (anti-VZV e anti-gE)

Os níveis de anticorpo contra VZV e gE irão ser medidos utilizando ensaios clássicos de ELISA.

Os resultados da experiência são mostrados na forma de tabela. As Figuras 2-6 apresentam os resultados numa forma gráfica para respostas de anticorpo (Figuras 2-4, ver tabelas 1.1 a-c) e de CMI (Figuras 5 e 6 - ver tabela C1/teste de "CD4 todos duplos" com antígeno gE ou Varilrix, valores médios).

RESPOSTA IMUNITÁRIA HUMORAL

Tabela I.1a	Taxas de seropositividade e GMT para anticorpos IGG de VZV (coorte de ATP para imunogenicidade).
Tabela I.1b	Taxas de seropositividade e GMT para anticorpos VZV.GE (coorte de ATP para imunogenicidade).
Tabela I.1c	Taxas de seropositividade e GMT para anticorpos IFA (coorte de ATP para imunogenicidade).

Tabela I.2b	Taxas de seropositividade para título de anticorpo gE em cada ponto temporal pós-vacinação (coorte de ATP para imunogenicidade).
Tabela I.3a	Resposta da vacina para título de anticorpo de VZV em cada ponto temporal pós-vacinação (coorte de ATP para imunogenicidade).
Tabela I.3b	Resposta da vacina para título de anticorpo gE em cada ponto temporal pós-vacinação (coorte de ATP para imunogenicidade).
Tabela I.3c	Resposta da vacina para título de anticorpo IFA em cada ponto temporal pós-vacinação (coorte de ATP para imunogenicidade).

Tabela I.1a Taxas de seropositividade e GMT para anticorpos IGG de VZV (coorte AMP para imunogenicidade) .

			>= 50 MIU/ML			GMT								
			IC de 95%			IC de 95%								
Anticorpo	Grupo	Tempo	N	n	%	LL	UL	valor	LL	UL	Min	Max		
VZV. IGG	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 (3)	10	10	100	69,2	100	14330,6	10492,9	19571,9	7173,0	30894,0		
			gE/VAR/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 (3)		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 (3)		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 (3)	45	45	100	92,1	100	9083,9	7437,6	11094,5	2493,0	42073,0	

(Continuação)

			>= 50 MIU/ML				GMT					
					IC de 95%		IC de 95%					
					LL	UL			valor	LL		
Anticorpo	Grupo	Tempo	N	n	%	LL	UL	valor	LL	UL	Min	Max
	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 (3)	44	44	100	92,0	100	9849,1	8201,7	11827,3	3528,0	38664,0

gE/Y = gE-ASI/18-30 anos

gEVAR/Y = gE-ASI+Varilrix/18-30 anos

VAR/E = Varilrix/50-70 anos

gE/E = gE-ASI/50-70 anos

gEVAR/E = gE-ASI+Varilrix/50-70 anos

GMC = concentração média geométrica de anticorpo calculada em todos os indivíduos

N = número de indivíduos com resultados disponíveis

n/% = número/percentagem de indivíduos com concentração dentro da gama especificada

IC de 95% = intervalo de confiança de 95%; LL = Limite inferior, UL = Limite superior

MIN/MAX = Mínimo/máximo

PRE = Dose 1 de pré-vacinação

PI (M1) = dose 1 de pós-vacinação (Mês 1)

PI (M2) = dose 1 de pós-vacinação (Mês 2)

PII (M3) = dose 2 de pós-vacinação (Mês 3)

Tabela I.1b Taxas de seropositividade e GMT para anticorpos VZV.GE (coorte ATP para imunogenicidade).

			>= 109 ELU/ML				GMT							
			IC de 95%				IC de 95%							
Anticorpo	Grupo	Tempo	N	n	%	LL	UL	valor	LL	UL	Min	Max		
TFA	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 (3)	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	34,8	93,3	190,3	96,4	375,6
				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 (3)	10	10	100	69,2	100	18101,2	11384,7	28780,0	7649,0	44539,0	
			VAR/E	PRE	45	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 (3)	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	90,2	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	

(Continuação)

			>= 109 ELU/ML				GMT							
			IC de 95%				IC de 95%							
Anticorpo	Grupo	Tempo	N	n	%	LL	UL	valor	LL	UL	Min	Max		
	gEVAR/E	PII (3)	45	45	100	92,1	100	14816,8	12122,2	18110,2	3047,0	58792,0		
			PRE	42	44	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 (3)	44	44	100	92,0	100	16616,0	13972,3	19760,0	4774,0	61558,0		

4
6

gE/Y = gE-AS1/18-30 anos

gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 anos

VAR/E = Varilrix/50-70 anos

gE/E = gE-AS1/50-70 anos

gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 anos

GMC = concentração média geométrica de anticorpo calculada em todos os indivíduos

N = número de indivíduos com resultados disponíveis

n/% = número/percentagem de indivíduos com concentração dentro da gama especificada

IC de 95% = intervalo de confiança de 95%; LL = Limite inferior, UL = Limite superior

MIN/MAX = Mínimo/máximo

PRE = Dose 1 de pré-vacinação

PI (M1) = dose 1 de pós-vacinação (Mês 1)

PI (M2) = dose 1 de pós-vacinação (Mês 2)

PII (M3) = dose 2 de pós-vacinação (Mês 3)

Tabela I.1c Taxas de seropositividade e GMT para anticorpos IFA (coorte ATP para imunogenicidade).

			>=4 I/ML			GMT						
			IC de 95%			IC de 95%						
Anticorpo	Grupo	Tempo	N	n	%	LL	UL	valor	LL	UL	Min	Max
VZV.gE	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 (3)	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 (3)	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 (3)	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 (3)	45	45	100	92,1	100	10163,5	8426,4	12258,7	1024,0	32768,0

(Continuação)

			>=4 I/ML				GMT					
			IC de 95%		IC de 95%							
Anticorpo	Grupo	Tempo	N	n	%	LI	UL	valor	LI	UL	Min	Max
	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 (3)	44	44	100	92,0	100	11225,9	9284,5	13573,3	4096,0	32768,0

gE/Y = gE-AS1/18-30 anos

gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 anos

VAR/E = Varilrix/50-70 anos

gE/E = gE-AS1/50-70 anos

gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 anos

GMT = título médio geométrico de anticorpo calculado em todos os indivíduos

N = número de indivíduos com resultados disponíveis

n/% = número/percentagem de indivíduos com título dentro da gama especificada

IC de 95% = intervalo de confiança de 95%; LL = Limite inferior, UL = Limite superior

MIN/MAX = Mínimo/máximo

PRE = Dose 1 de pré-vacinação

PI (M1) = dose 1 de pós-vacinação (Mês 1)

PI (M2) = dose 1 de pós-vacinação (Mês 2)

PII (M3) = dose 2 de pós-vacinação (Mês 3)

Tabela I.2b Taxas de seropositividade para título de anticorpo gE em cada ponto temporal pós-vacinação (ATP coorte ATP para imunogenicidade)

Grupo	Tempo	N	Seroconversão			
			n	%	IC de 95%	
					LL	UL
gE/Y	Mês 1	2	2	100,0	15,8	100,0
	Mês 2	2	2	100,0	15,8	100,0
	Mês 3	2	2	100,0	15,8	100,0
gEVAR/Y	Mês 1	3	3	100,0	29,2	100,0
	Mês 2	3	3	100,0	29,2	100,0
	Mês 3	3	3	100,0	29,2	100,0
VAR/E	Mês 1	9	9	100,0	66,4	100,0
	Mês 2	9	9	100,0	66,4	100,0
	Mês 3	9	9	100,0	66,4	100,0
gE/E	Mês 1	8	8	100,0	63,1	100,0
	Mês 2	8	8	100,0	63,1	100,0
	Mês 3	8	8	100,0	63,1	100,0
gEVAR/E	Mês 1	2	2	100,0	15,8	100,0
	Mês 2	2	2	100,0	15,8	100,0
	Mês 3	2	2	100,0	15,8	100,0

gE/Y = gE-AS1/18-30 anos

gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 anos

VAR/E = Varilrix/50-70 anos

gE/E = gE-AS1/50-70 anos

gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 anos

N = número de indivíduos seronegativos no dia 0

n/% = número/percentagem de indivíduos inicialmente seronegativos que se tornaram seropositivos no ponto temporal pós-vacinação especificado

IC de 95% = intervalo de confiança de 95%; LL = Limite inferior,

UL = Limite superior

Tabela I.3a Resposta da vacina para título de anticorpo de VZV em cada ponto temporal pós-vacinação (ATP coorte ATP para imunogenicidade)

Grupo	Tempo	N	Resposta da vacina			
			n	%	IC de 95%	
					LL	UL
gE/Y	Mês 1	10	7	70,0	34,8	93,3
	Mês 2	10	6	60,0	26,2	87,8
	Mês 3	10	9	90,0	55,5	99,7
gEVAR/Y	Mês 1	10	10	100,0	69,2	100,0
	Mês 2	10	10	100,0	69,2	100,0
	Mês 3	10	10	100,0	69,2	100,0
VAR/E	Mês 1	45	11	24,4	12,9	39,5
	Mês 2	45	10	22,2	11,2	37,1
	Mês 3	45	11	24,4	12,9	39,5
gE/E	Mês 1	45	29	64,4	48,8	78,1
	Mês 2	45	24	53,3	37,9	68,3
	Mês 3	45	39	86,7	73,2	94,9
gEVAR/E	Mês 1	44	33	75,0	59,7	86,8
	Mês 2	44	27	61,4	45,5	75,6
	Mês 3	44	38	86,4	72,6	94,8

gE/Y = gE-AS1/18-30 anos

gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 anos

VAR/E = Varilrix/50-70 anos

gE/E = gE-AS1/50-70 anos

gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 anos

N = número de indivíduos seropositivos no dia 0

n/% = número/percentagem de indivíduos inicialmente seropositivos com um aumento de quarto vezes no ponto temporal pós-vacinação especificado

IC de 95% = intervalo de confiança de 95%; LL = Limite inferior, UL = Limite superior

Tabela I.3b Resposta da vacina para título de anticorpo gE em cada ponto temporal pós-vacinação (ATP coorte ATP para imunogenicidade).

Grupo	Tempo	N	Resposta da vacina			
			n	%	IC de 95%	
					LL	UL
gE/Y	Mês 1	8	7	87,5	47,3	99,7
	Mês 2	8	7	87,5	47,3	99,7
	Mês 3	8	8	100,0	63,1	100,0
gEVAR/Y	Mês 1	7	7	100,0	59,0	100,0
	Mês 2	7	7	100,0	59,0	100,0
	Mês 3	7	7	100,0	59,0	100,0
VAR/E	Mês 1	35	10	28,6	14,6	46,3
	Mês 2	35	10	28,6	14,6	46,3
	Mês 3	35	12	34,3	19,1	52,2
gE/E	Mês 1	37	35	94,6	81,8	99,3
	Mês 2	37	33	89,2	74,6	97,0
	Mês 3	37	37	100,0	90,5	100,0
gEVAR/E	Mês 1	42	41	97,6	87,4	99,9
	Mês 2	42	41	97,6	87,4	99,9
	Mês 3	42	42	100,0	91,6	100,0

gE/Y = gE-AS1/18-30 anos

gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 anos

VAR/E = Varilrix/50-70 anos

gE/E = gE-AS1/50-70 anos

gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 anos

N = número de indivíduos seropositivos no dia 0

n/% = número/percentagem de indivíduos inicialmente seropositivos com um aumento de quarto vezes no ponto temporal pós-vacinação especificado

IC de 95% = intervalo de confiança de 95%; LL = Limite inferior,

UL = Limite superior

Tabela I.3c Resposta da vacina para título de anticorpo IFA em cada ponto temporal pós-vacinação (ATP coorte ATP para imunogenicidade).

Grupo	Tempo	N	Resposta da vacina			
			n	%	IC de 95%	
					LL	UL
gE/Y	Mês 1	10	8	80,0	44,4	97,5
	Mês 2	10	8	80,0	44,4	97,5
	Mês 3	10	10	100,0	69,2	100,0
gEVAR/Y	Mês 1	10	9	90,0	55,5	99,7
	Mês 2	10	9	90,0	55,5	99,7
	Mês 3	10	9	90,0	55,5	99,7
VAR/E	Mês 1	45	27	60,0	44,3	74,3
	Mês 2	45	19	42,2	27,7	57,8
	Mês 3	45	28	62,2	46,5	76,2
gE/E	Mês 1	45	41	91,1	78,8	97,5
	Mês 2	45	37	82,2	67,9	92,0
	Mês 3	45	45	100,0	92,1	100,0
gEVAR/E	Mês 1	44	41	93,2	81,3	98,6
	Mês 2	44	41	93,2	81,3	98,6
	Mês 3	44	43	97,7	88,0	99,9

gE/Y = gE-AS1/18-30 anos

gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 anos

VAR/E = Varilrix/50-70 anos

gE/E = gE-AS1/50-70 anos

gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 anos

N = número de indivíduos seropositivos no dia 0

n/% = número/percentagem de indivíduos inicialmente seropositivos com um aumento de quarto vezes no ponto temporal pós-vacinação especificado

IC de 95% = intervalo de confiança de 95%; LL = Limite inferior,

UL = Limite superior

Análise de respostas de CMI é dada abaixo

LISTA DE TABELAS

- Tabela C.1 Coloração de Citocina Intracelular (ICS):
Estatística Descritiva em células T CD4 em cada
pondo temporal (Coorte vacinada total).
- Tabela C.1 Suplementar Coloração de Citocina Intracelular (ICS):
Estatística Descritiva em células T CD8 em cada
pondo temporal (Coorte vacinada total)
- Tabela C.2 Coloração de Citocina Intracelular (ICS):
Estatística inferencial: valores de p de Testes
de Kruskal-Wallis para células T CD4 em cada
pondo temporal (Coorte vacinada total).
- Tabela C.2 Suplementar Coloração de Citocina Intracelular (ICS):
Estatística inferencial: valores de p de Testes
de Kruskal-Wallis para células T CD8 em cada
pondo temporal (Coorte vacinada total).
- Tabela C.3 Coloração de Citocina Intracelular (ICS):
Estatística Descritiva em células T CD4 em
PÓS-PRÉ (Coorte vacinada total).
- Tabela C.3 Suplementar Coloração de Citocina Intracelular (ICS):
Estatística Descritiva em células T CD8 em
PÓS-PRÉ (Coorte vacinada total).
- Tabela C.4 Coloração de Citocina Intracelular (ICS):
Estatística inferencial: valores de p de Testes
de Kruskal-Wallis para células T CD4 em PÓS-PRÉ
(Coorte vacinada total).
- Tabela C.4 Suplementar Coloração de Citocina Intracelular (ICS):
Estatística inferencial: valores de p de Testes
de Kruskal-Wallis para células T CD8 em PÓS-PRÉ
(Coorte vacinada total).

Tabela C.1 **Coloração de Citocina Intracelular (ICS): Estatística Descritiva em células T CD4 em cada ponto temporal (Coorte vacinada total).**

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
CD4 -	gE	gEN	Dia 0	9	1	213,44	202,59	1,00	1,00	139,00	385,00	490,00
TODOS	Agrupado		Mês 1	9	1	1383,78	1629,94	256,00	342,00	807,00	1333,00	5207,00
			Mês 2	9	1	1787,56	1818,51	497,00	677,00	919,00	1775,00	5539,00
			Mês 3	9	1	2739,89	1856,98	581,00	1770,00	2234,00	2909,00	6963,00
DUPLOS			Dia 0	10	0	253,20	246,76	1,00	1,00	246,00	391,00	783,00
			Mês 1	10	0	1179,70	991,68	1,00	567,00	979,00	1364,00	3535,00
			Mês 2	9	1	1546,44	886,57	116,00	846,00	1996,00	2092,00	2538,00
			Mês 3	10	0	3298,50	1477,17	1699,00	1970,00	2944,00	4924,00	5840,00
		gEVARN	Dia 0	10	0	253,20	246,76	1,00	1,00	246,00	391,00	783,00
			Mês 1	10	0	1179,70	991,68	1,00	567,00	979,00	1364,00	3535,00
			Mês 2	9	1	1546,44	886,57	116,00	846,00	1996,00	2092,00	2538,00
			Mês 3	10	0	3298,50	1477,17	1699,00	1970,00	2944,00	4924,00	5840,00
		VAR/E	Dia 0	44	1	299,98	922,48	1,00	1,00	126,00	238,00	6152,00
			Mês 1	43	2	458,28	1256,04	1,00	89,00	194,00	294,00	8000,00
			Mês 2	44	1	246,09	243,71	1,00	87,50	177,00	339,00	1252,00
			Mês 3	45	0	476,40	1149,12	1,00	1,00	151,00	365,00	6264,00
		gE/E	Dia 0	44	1	166,27	180,38	1,00	1,00	104,50	291,50	657,00
			Mês 1	42	3	849,10	1090,91	1,00	226,00	540,00	949,00	4487,00
			Mês 2	43	2	522,12	577,93	1,00	115,00	402,00	627,00	2372,00
			Mês 3	43	2	3221,91	2534,70	1,00	1184,00	2323,00	4767,00	11480,00
		gEVAR/E	Dia 0	45	0	206,02	265,71	1,00	36,00	158,00	249,00	1552,00
			Mês 1	44	1	826,70	614,40	1,00	322,50	770,00	1158,50	2927,00
			Mês 2	45	0	509,16	411,89	1,00	166,00	447,00	737,00	1553,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
	VarilrixGE/Y		Mês 3	45	0	2918,04	2522,39	8,00	1081,00	1902,00	4251,00	10468,00
			Dia 0	9	1	1045,78	770,48	369,00	544,00	761,00	1067,00	2590,00
			Mês 1	9	1	1302,67	1378,05	1,00	314,00	597,00	1877,00	4109,00
			Mês 2	9	1	1656,00	1224,33	561,00	890,00	1238,00	2019,00	4494,00
			Mês 3	9	1	1816,33	994,51	590,00	1241,00	1368,00	2540,00	3755,00
		GEVAR/Y	Dia 0	10	0	1188,40	580,19	412,00	783,00	1058,50	1535,00	2332,00
			Mês 1	10	0	1090,00	1168,31	1,00	610,00	770,00	1123,00	4267,00
		VAR/E	Mês 2	9	1	2659,78	1316,29	873,00	1868,00	2282,00	4171,00	4246,00
			Mês 3	10	0	3369,70	2127,99	1147,00	1738,00	2854,50	4494,00	7745,00
		GE/E	Dia 0	44	1	581,02	635,92	1,00	129,50	415,00	753,50	3327,00
			Mês 1	43	2	992,35	1093,91	1,00	268,00	661,00	1447,00	5359,00
			Mês 2	44	1	815,75	928,07	1,00	222,50	517,00	1065,00	4575,00
			Mês 3	45	0	984,67	832,16	1,00	364,00	774,00	1278,00	3287,00
		GE/E	Dia 0	44	1	758,18	982,52	1,00	81,50	395,00	929,50	4479,00
			Mês 1	42	3	1216,60	1674,07	1,00	307,00	591,00	1410,00	7779,00
			Mês 2	43	2	869,35	1017,90	1,00	217,00	543,00	1072,00	4556,00
			Mês 3	43	2	2192,42	1977,14	56,00	840,00	1862,00	2557,00	9167,00
		GEVAR/E	Dia 0	45	0	510,73	512,13	1,00	219,00	376,00	675,00	2218,00
			Mês 1	44	1	1179,50	1005,41	1,00	434,50	982,00	1529,00	4478,00
			Mês 2	45	0	961,78	915,99	1,00	292,00	704,00	1078,00	3975,00
			Mês 3	45	0	2484,47	1713,46	109,00	1270,00	2008,00	3429,00	6565,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
CD4 - CD4OL	gE Agrupado	gE/Y	Dia 0	9	1	204,67	193,66	1,00	1,00	139,00	356,00	490,00
			Mês 1	9	1	1347,33	1570,63	244,00	400,00	768,00	1273,00	5021,00
			Mês 2	9	1	1724,44	1737,50	466,00	660,00	869,00	1859,00	5252,00
			Mês 3	9	1	2567,89	1723,12	514,00	1744,00	1905,00	2813,00	6414,00
		gEVARN	Dia 0	10	0	253,80	240,23	1,00	41,00	265,50	361,00	752,00
			Mês 1	10	0	1122,30	999,38	1,00	480,00	948,00	1266,00	3534,00
			Mês 2	9	1	1520,33	898,50	116,00	732,00	2045,00	2068,00	2633,00
			Mês 3	10	0	3169,30	1452,28	1555,00	1857,00	2910,50	4539,00	5840,00
		VAR/E	Dia 0	44	1	292,50	872,61	1,00	1,00	119,50	238,50	5812,00
			Mês 1	43	2	444,93	1175,20	1,00	70,00	214,00	316,00	7453,00
			Mês 2	44	1	242,66	242,66	1,00	95,00	178,00	333,00	1252,00
			Mês 3	45	0	465,67	1124,33	1,00	18,00	154,00	365,00	6072,00
		gE/E	Dia 0	44	1	158,55	173,14	1,00	5,50	98,50	290,50	564,00
			Mês 1	42	3	840,79	1061,43	1,00	237,00	530,00	910,00	4428,00
			Mês 2	43	2	529,58	558,23	1,00	147,00	365,00	645,00	2251,00
			Mês 3	43	2	3133,65	2453,67	1,00	1172,00	2294,00	4703,00	10561,00
		gEVAR/E	Dia 0	45	0	206,16	257,80	1,00	35,00	167,00	278,00	1555,00
			Mês 1	44	1	814,57	606,93	1,00	314,00	773,00	1153,00	2762,00
			Mês 2	45	0	515,11	400,69	1,00	204,00	459,00	737,00	1533,00
			Mês 3	45	0	2898,40	2512,50	97,00	1073,00	1915,00	4200,00	10418,00
		Varilrix gE/Y	Dia 0	9	1	1027,78	746,06	373,00	544,00	761,00	1033,00	2507,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
		GEVAR/Y	Mês 1	9	1	1264,11	1345,95	1,00	277,00	554,00	1854,00	3992,00
			Mês 2	9	1	1609,67	1112,38	561,00	978,00	1238,00	1992,00	4094,00
			Mês 3	9	1	1750,67	987,16	573,00	1039,00	1329,00	2556,00	3598,00
			Dia 0	10	0	1174,60	581,33	379,00	747,00	1061,50	1535,00	2327,00
			Mês 1	10	0	1051,70	1159,05	1,00	610,00	706,50	1019,00	4211,00
			Mês 2	9	1	2623,56	1344,14	873,00	1726,00	2281,00	4168,00	4273,00
			Mês 3	10	0	3229,20	2099,64	1089,00	1624,00	2797,00	4400,00	7592,00
		VAR/E	Dia 0	44	1	574,57	617,51	1,00	129,50	410,00	785,50	3268,00
			Mês 1	43	2	976,98	1068,41	1,00	282,00	661,00	1386,00	5305,00
			Mês 2	44	1	801,14	922,73	1,00	230,50	519,50	1044,00	4601,00
			Mês 3	45	0	965,73	817,64	1,00	409,00	733,00	1255,00	3264,00
		GE/E	Dia 0	44	1	742,41	978,83	1,00	85,00	367,50	906,00	4506,00
			Mês 1	42	3	1184,31	1577,03	1,00	307,00	608,00	1410,00	7748,00
			Mês 2	43	2	868,70	1000,52	2,00	195,00	521,00	1020,00	4435,00
			Mês 3	43	2	2143,84	1963,92	64,00	840,00	1849,00	2508,00	9008,00
		GEVAR/E	Dia 0	45	0	506,91	508,06	1,00	177,00	367,00	586,00	2191,00
			Mês 1	44	1	1172,11	1005,52	19,00	452,00	949,50	1507,50	4478,00
			Mês 2	45	0	963,98	907,43	7,00	325,00	680,00	1091,00	3915,00
			Mês 3	45	0	2438,44	1675,69	73,00	1239,00	2008,00	3372,00	6538,00
CD4 - IFN γ	gE Agrupado	gE/Y	Dia 0	9	1	111,00	101,80	1,00	1,00	104,00	154,00	295,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
		GEVAR/Y	Mês 1	9	1	966,89	1288,87	1,00	212,00	499,00	824,00	3972,00
			Mês 2	9	1	1263,67	1422,73	193,00	498,00	665,00	1298,00	4705,00
			Mês 3	9	1	1952,44	1798,75	358,00	1189,00	1302,00	2103,00	6292,00
			Dia 0	10	0	177,30	118,58	24,00	112,00	138,00	242,00	437,00
			Mês 1	10	0	823,50	948,60	1,00	272,00	591,00	851,00	3334,00
			Mês 2	9	1	1087,22	751,60	39,00	503,00	1290,00	1626,00	2226,00
			Mês 3	10	0	2285,60	1272,75	1146,00	1243,00	1967,00	2691,00	5437,00
		VAR/E	Dia 0	44	1	174,95	478,34	1,00	29,50	54,50	154,00	3179,00
			Mês 1	43	2	290,14	764,08	1,00	47,00	92,00	220,00	4988,00
			Mês 2	44	1	172,70	201,53	1,00	40,50	117,00	216,00	1105,00
			Mês 3	45	0	279,49	586,44	1,00	1,00	100,00	193,00	3226,00
		GE/E	Dia 0	44	1	128,91	150,94	1,00	10,50	75,50	197,00	586,00
			Mês 1	42	3	513,38	768,05	1,00	55,00	250,00	520,00	3471,00
			Mês 2	43	2	293,86	414,90	1,00	48,00	144,00	333,00	1894,00
			Mês 3	43	2	1672,33	1602,24	1,00	596,00	1307,00	2104,00	6309,00
		GEVAR/E	Dia 0	45	0	123,78	173,17	1,00	36,00	76,00	159,00	1078,00
			Mês 1	44	1	474,86	405,90	1,00	161,00	326,00	746,50	1536,00
			Mês 2	45	0	295,87	316,87	1,00	68,00	190,00	425,00	1132,00
			Mês 3	45	0	1516,18	1303,21	67,00	620,00	1024,00	2188,00	5829,00
	Varilrix	GE/Y	Dia 0	9	1	855,44	722,82	310,00	391,00	577,00	839,00	2466,00
			Mês 1	9	1	1051,89	1228,06	1,00	247,00	384,00	1462,00	3637,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
CD4-Ig2	gE	gE/Y	Mês 2	9	1	1283,67	1065,12	410,00	475,00	966,00	1482,00	3808,00
			Mês 3	9	1	1362,44	910,53	448,00	833,00	1045,00	1873,00	3297,00
			gEVAR/Y	10	0	946,70	536,60	438,00	548,00	822,50	1097,00	2162,00
			Mês 1	10	0	921,30	1143,99	1,00	365,00	586,00	1047,00	4042,00
			Mês 2	9	1	2176,56	1249,74	838,00	1181,00	1711,00	3439,00	3885,00
			Mês 3	10	0	2715,60	1892,41	716,00	1327,00	2380,50	3836,00	6992,00
			VAR/E	44	1	481,73	550,51	1,00	95,50	367,50	600,00	2960,00
			Mês 1	43	2	827,30	941,73	1,00	253,00	529,00	1287,00	4765,00
			Mês 2	44	1	641,86	757,75	3,00	160,00	444,50	797,50	3922,00
			Mês 3	45	0	772,67	690,72	1,00	244,00	580,00	1003,00	2797,00
			gE/E	44	1	629,98	847,28	1,00	72,50	228,00	819,00	3920,00
			Mês 1	42	3	972,52	1380,48	1,00	186,00	419,00	1154,00	6695,00
			Mês 2	43	2	673,05	857,44	1,00	137,00	371,00	730,00	4126,00
			Mês 3	43	2	1581,98	1625,99	58,00	618,00	1381,00	1735,00	7796,00
			gEVAR/E	45	0	386,82	395,99	1,00	92,00	263,00	483,00	1579,00
			Mês 1	44	1	937,20	879,65	1,00	338,50	656,50	1132,50	3637,00
			Mês 2	45	0	786,73	775,90	1,00	343,00	566,00	901,00	3205,00
			Mês 3	45	0	1769,78	1236,32	1,00	884,00	1439,00	2289,00	4992,00
			Dia 0	9	1	166,44	178,37	1,00	1,00	66,00	337,00	420,00
			Mês 1	9	1	1259,44	1464,99	240,00	371,00	768,00	1119,00	4701,00
			Mês 2	9	1	1662,11	1698,78	402,00	593,00	892,00	1721,00	5076,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max		
			Mês 3	9		1	2317,67	1497,67	410,00	1423,00	2011,00	2595,00	5534,00	
			Dia 0	10		0	237,20	233,77	1,00	50,00	231,00	349,00	751,00	
			Mês 1	10		0	987,90	796,31	1,00	509,00	751,50	1361,00	2799,00	
		Mês 2	9		1	1404,67	723,26	270,00	802,00	1905,00	1975,00	2029,00		
		Mês 3	10		0	2747,80	1210,11	1436,00	1563,00	2367,50	4296,00	4451,00		
		VAR/E	Dia 0	44		1	269,98	833,31	1,00	33,00	119,00	212,00	5582,00	
			Mês 1	43		2	388,26	995,89	1,00	58,00	164,00	293,00	6248,00	
			Mês 2	44		1	211,18	231,64	1,00	53,50	158,00	286,50	1182,00	
			Mês 3	45		0	397,51	916,41	1,00	2,00	146,00	329,00	4728,00	
			GE/E	Dia 0	44		1	149,86	153,06	1,00	1,00	95,50	252,00	550,00
		Mês 1		42		3	761,98	992,38	5,00	157,00	451,50	800,00	4039,00	
		Mês 2		43		2	467,58	523,51	1,00	103,00	329,00	541,00	2094,00	
		Mês 3		43		2	2809,07	2307,31	1,00	1037,00	2177,00	4347,00	10316,00	
		GEVAR/E		Dia 0	45		0	165,16	246,51	1,00	35,00	116,00	203,00	1551,00
			Mês 1	44		1	712,59	540,93	1,00	228,00	728,50	1048,00	2381,00	
			Mês 2	45		0	465,58	354,74	1,00	184,00	385,00	667,00	1239,00	
			Mês 3	45		0	2550,27	2304,36	1,00	945,00	1713,00	3910,00	9561,00	
			Varilrix	GE/Y	Dia 0	9		1	941,44	645,88	446,00	492,00	617,00	967,00
		Mês 1			9		1	1092,22	1164,69	1,00	249,00	469,00	1576,00	3480,00
		Mês 2			9		1	1482,00	1067,28	393,00	906,00	1148,00	1715,00	3938,00
		Mês 3			9		1	1551,22	851,75	484,00	869,00	1275,00	2083,00	3112,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
		GEVAR/Y	Dia 0	10	0	1074,70	505,73	414,00	748,00	988,00	1265,00	2094,00
			Mês 1	10	0	903,00	887,48	1,00	486,00	650,50	880,00	3256,00
			Mês 2	9	1	2403,33	1122,05	989,00	1679,00	2086,00	3309,00	4127,00
			Mês 3	10	0	2791,90	1716,41	1043,00	1472,00	2186,50	3978,00	6004,00
		VAR/E	Dia 0	44	1	536,80	592,24	1,00	135,50	403,50	710,00	3190,00
			Mês 1	43	2	866,63	984,53	1,00	220,00	608,00	1154,00	4813,00
			Mês 2	44	1	711,09	830,59	1,00	204,50	452,50	907,50	4261,00
			Mês 3	45	0	828,56	733,60	1,00	331,00	632,00	1076,00	2948,00
		GE/E	Dia 0	44	1	701,02	866,81	1,00	97,50	280,00	885,50	3493,00
			Mês 1	42	3	1076,55	1440,99	1,00	233,00	548,00	1316,00	6726,00
			Mês 2	43	2	785,88	884,51	1,00	167,00	515,00	971,00	3707,00
			Mês 3	43	2	1866,37	1721,01	1,00	670,00	1569,00	2295,00	7835,00
		GEVAR/E	Dia 0	45	0	465,67	489,70	1,00	142,00	334,00	557,00	2107,00
			Mês 1	44	1	1056,59	942,76	18,00	441,50	802,00	1408,50	4071,00
			Mês 2	45	0	885,89	853,16	1,00	328,00	628,00	1013,00	3815,00
			Mês 3	45	0	2114,20	1524,74	72,00	993,00	1660,00	3199,00	5671,00
CD4-TWFAgE agrupado	GE/Y	Dia 0	9	1	99,33	94,45	1,00	32,00	68,00	189,00	245,00	
		Mês 1	9	1	659,56	926,82	114,00	155,00	201,00	757,00	2960,00	
		Mês 2	9	1	891,11	1360,20	71,00	261,00	347,00	868,00	4435,00	
		Mês 3	9	1	1423,33	1570,82	238,00	494,00	914,00	1350,00	5269,00	
		GEVAR/Y	Dia 0	10	0	117,00	157,25	1,00	1,00	28,00	265,00	380,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
			Mês 1	10	0	649,30	523,37	34,00	352,00	551,00	805,00	1952,00
			Mês 2	9	1	804,67	520,96	39,00	504,00	717,00	1191,00	1578,00
			Mês 3	10	0	1770,00	890,04	470,00	1223,00	1865,00	2258,00	3054,00
		VAR/E	Dia 0	44	1	211,11	697,05	1,00	1,00	73,00	158,00	4652,00
			Mês 1	43	2	271,98	755,07	1,00	43,00	109,00	217,00	4812,00
			Mês 2	44	1	149,80	172,34	1,00	38,50	109,00	233,00	1007,00
			Mês 3	45	0	291,98	713,57	1,00	1,00	108,00	198,00	4213,00
		GE/E	Dia 0	44	1	125,23	143,92	1,00	1,00	54,00	213,00	531,00
			Mês 1	42	3	444,05	585,76	1,00	64,00	283,50	473,00	2574,00
			Mês 2	43	2	319,30	371,77	1,00	103,00	225,00	425,00	1808,00
			Mês 3	43	2	1902,56	1602,67	1,00	779,00	1414,00	2860,00	7655,00
		GEVAR/E	Dia 0	45	0	153,76	193,78	1,00	33,00	129,00	190,00	1025,00
			Mês 1	44	1	432,39	326,71	1,00	135,50	410,50	694,50	1479,00
			Mês 2	45	0	318,69	273,85	1,00	96,00	265,00	438,00	1097,00
			Mês 3	45	0	1662,40	1570,03	1,00	671,00	1091,00	2194,00	6609,00
	Varilrix	GE/Y	Dia 0	9	1	754,44	694,51	260,00	286,00	315,00	902,00	2217,00
			Mês 1	9	1	812,11	925,84	1,00	131,00	370,00	1275,00	2851,00
			Mês 2	9	1	1204,56	980,05	420,00	690,00	738,00	1436,00	3581,00
			Mês 3	9	1	1129,33	872,35	286,00	592,00	719,00	1539,00	2972,00
		GEVAR/Y	Dia 0	10	0	816,50	449,18	239,00	597,00	733,00	1024,00	1577,00
			Mês 1	10	0	660,20	520,39	217,00	342,00	482,50	895,00	1965,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
			Mês 2	9	1	1789,67	952,77	418,00	1084,00	1396,00	2627,00	3273,00
			Mês 3	10	0	2016,50	1220,42	437,00	1321,00	1774,00	3179,00	4156,00
			VAR/E	44	1	467,02	590,33	1,00	86,50	303,00	607,50	3075,00
		VAR/E	Dia 0	44	1	751,72	934,46	1,00	223,00	405,00	1079,00	4794,00
			Mês 1	43	2	638,30	813,04	1,00	215,50	340,00	812,00	3974,00
			Mês 2	44	1	711,04	662,11	1,00	268,00	535,00	865,00	2893,00
		gE/E	Mês 3	45	0	623,09	800,32	1,00	96,50	257,50	833,50	3426,00
			Dia 0	44	1	1203,33	1,00	197,00	389,00	1091,00	5641,00	
			Mês 1	42	3	820,99	22,00	142,00	334,00	845,00	3582,00	
		gEVAR/E	Mês 2	43	2	1508,67	1419,81	1,00	537,00	1353,00	1836,00	6451,00
			Mês 3	43	2	405,42	379,35	1,00	168,00	260,00	558,00	1616,00
			Dia 0	45	0	814,70	780,82	1,00	274,50	574,50	989,00	3311,00
			Mês 1	44	1	699,20	628,49	1,00	232,00	549,00	898,00	2501,00
			Mês 2	45	0	1634,80	1160,30	73,00	854,00	1450,00	2097,00	4405,00
			Mês 3	45	0							

6
6

gE/Y = gE-AS1/18-30 anos

gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 anos

VAR/E =Varilrix/50-70 anos

gE/E =gE-AS1/50-70 anos

gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 anos

N = número de indivíduos com resultados disponíveis

N em falta = número de indivíduos com resultados em falta

DP = Desvio Padrão

Min, Max = Mínimo, Máximo

Q1,Q3 Primeiro, Terceiro quartil

Tabela C.1 Suplementar Coloração de Citocina Intracelular (ICS): Estatística Descritiva em células T CD8 em cada pondo temporal (Coorte vacinada total).

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
CD8 - TODOS DUPLOS	gE agrupado	gEN	Dia 0	9	1	37,78	48,76	1,00	1,00	1,00	68,00	137,00
			Mês 1	9	1	61,78	111,15	1,00	1,00	1,00	68,00	345,00
			Mês 2	9	1	587,67	1585,68	1,00	1,00	1,00	137,00	4811,00
			Mês 3	9	1	38,67	50,04	1,00	1,00	1,00	67,00	141,00
		gEVARN	Dia 0	10	0	151,00	246,45	1,00	1,00	35,00	206,00	742,00
			Mês 1	10	0	34,30	65,70	1,00	1,00	1,00	64,00	205,00
			Mês 2	9	1	39,00	114,00	1,00	1,00	1,00	1,00	343,00
			Mês 3	10	0	177,80	313,49	1,00	1,00	36,00	272,00	1013,00
		VAR/E	Dia 0	44	1	40,32	79,95	1,00	1,00	1,00	68,00	348,00
			Mês 1	43	2	33,16	59,81	1,00	1,00	1,00	72,00	216,00
			Mês 2	43	2	41,14	75,20	1,00	1,00	1,00	70,00	284,00
			Mês 3	45	0	29,20	62,99	1,00	1,00	1,00	1,00	286,00
		gE/E	Dia 0	44	1	23,64	50,66	1,00	1,00	1,00	1,00	221,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
		gEVAR/E	Mês 1	42	3	35,17	82,74	1,00	1,00	1,00	28,00	422,00
			Mês 2	43	2	45,02	72,29	1,00	1,00	1,00	73,00	368,00
			Mês 3	43	2	34,74	86,80	1,00	1,00	1,00	1,00	461,00
			Dia 0	43	2	15,58	39,75	1,00	1,00	1,00	1,00	220,00
			Mês 1	44	1	40,25	63,63	1,00	1,00	1,00	70,50	296,00
			Mês 2	45	0	30,38	55,59	1,00	1,00	1,00	68,00	267,00
			Mês 3	45	0	77,04	205,13	1,00	1,00	1,00	71,00	1135,00
		gE/Y	Dia 0	9	1	506,11	1386,23	1,00	1,00	2,00	69,00	4198,00
			Mês 1	9	1	594,89	1659,25	1,00	1,00	1,00	120,00	5015,00
			Mês 2	9	1	990,22	2761,19	1,00	1,00	68,00	136,00	8351,00
			Mês 3	9	1	419,33	1152,89	1,00	1,00	1,00	71,00	3491,00
			Dia 0	10	0	42,30	68,03	1,00	1,00	1,00	67,00	214,00
			Mês 1	10	0	21,50	45,55	1,00	1,00	1,00	1,00	134,00
			Mês 2	9	1	77,33	105,58	1,00	1,00	1,00	142,00	274,00
			Mês 3	10	0	98,40	149,12	1,00	1,00	37,00	141,00	481,00
		VAR/E	Dia 0	44	1	228,18	753,26	1,00	1,00	1,00	138,00	4822,00
			Mês 1	43	2	205,77	502,36	1,00	1,00	70,00	149,00	3021,00
			Mês 2	44	1	191,41	509,66	1,00	1,00	34,00	136,00	3158,00
			Mês 3	45	0	356,69	1417,74	1,00	1,00	70,00	170,00	9496,00
			Dia 0	44	1	244,86	491,44	1,00	1,00	71,50	224,50	2300,00
		gE/E	Mês 1	42	3	279,14	611,61	1,00	1,00	68,00	225,00	2909,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
CD8 - CD4OL	gE agrupado	gE/Y	Mês 2	43	2	236,79	551,54	1,00	1,00	66,00	225,00	2663,00
			Mês 3	43	2	245,67	489,68	1,00	1,00	71,00	201,00	2491,00
			gEVAR/E	43	2	159,93	381,14	1,00	1,00	1,00	130,00	2072,00
			Dia 0	43	2	159,93	381,14	1,00	1,00	1,00	130,00	2072,00
			Mês 1	44	1	188,82	311,58	1,00	1,00	69,50	217,00	1398,00
			Mês 2	45	0	223,47	517,02	1,00	1,00	1,00	212,00	2491,00
			Mês 3	45	0	304,16	520,03	1,00	1,00	143,00	290,00	2487,00
			Dia 0	9	1	30,11	34,57	1,00	1,00	1,00	68,00	68,00
			Mês 1	9	1	54,22	112,89	1,00	1,00	1,00	67,00	345,00
			Mês 2	9	1	565,11	1593,60	1,00	1,00	1,00	68,00	4811,00
			Mês 3	9	1	16,22	30,21	1,00	1,00	1,00	1,00	70,00
			gEVAR/N	10	0	130,10	235,43	1,00	1,00	1,00	206,00	674,00
			Dia 0	10	0	130,10	235,43	1,00	1,00	1,00	206,00	674,00
			Mês 1	10	0	34,30	65,70	1,00	1,00	1,00	64,00	205,00
			Mês 2	9	1	31,33	91,00	1,00	1,00	1,00	1,00	274,00
			Mês 3	10	0	164,20	315,17	1,00	1,00	2,00	204,00	1013,00
		VAR/E	Dia 0	44	1	13,66	31,15	1,00	1,00	1,00	1,00	142,00
			Mês 1	43	2	9,65	29,29	1,00	1,00	1,00	1,00	153,00
			Mês 2	43	2	5,19	19,42	1,00	1,00	1,00	1,00	105,00
			Mês 3	45	0	12,62	31,58	1,00	1,00	1,00	1,00	142,00
			gE/E	44	1	12,32	26,28	1,00	1,00	1,00	1,00	76,00
			Dia 0	44	1	12,32	26,28	1,00	1,00	1,00	1,00	76,00
			Mês 1	42	3	14,31	27,82	1,00	1,00	1,00	1,00	78,00
			Mês 2	43	2	17,26	33,86	1,00	1,00	1,00	1,00	146,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
		GEVAR/E	Mês 3	43	2	14,16	32,29	1,00	1,00	1,00	1,00	150,00
			Dia 0	43	2	7,16	19,48	1,00	1,00	1,00	1,00	71,00
			Mês 1	44	1	18,95	46,55	1,00	1,00	1,00	1,00	221,00
			Mês 2	45	0	22,71	43,70	1,00	1,00	1,00	1,00	200,00
			Mês 3	45	0	45,80	146,31	1,00	1,00	1,00	1,00	780,00
			Varilrix	9	1	260,56	651,12	1,00	1,00	68,00	69,00	1992,00
			Dia 0	9	1	235,78	609,46	1,00	1,00	1,00	120,00	1854,00
			Mês 1	9	1	291,22	741,43	1,00	1,00	68,00	71,00	2264,00
			Mês 2	9	1	240,78	644,21	1,00	1,00	1,00	70,00	1954,00
			Mês 3	9	1	21,00	32,21	1,00	1,00	1,00	67,00	69,00
			GEVAR/Y	10	0	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
			Dia 0	10	0	62,60	153,10	1,00	1,00	1,00	1,00	481,00
			Mês 1	10	0	24,00	49,34	1,00	1,00	1,00	1,00	142,00
			Mês 2	9	1	17,93	45,21	1,00	1,00	1,00	1,00	156,00
			Mês 3	45	0	17,84	39,12	1,00	1,00	1,00	1,00	152,00
			VAR/E	44	1	15,89	33,39	1,00	1,00	1,00	1,00	152,00
			Mês 1	43	2	31,95	58,90	1,00	1,00	1,00	68,00	261,00
			Mês 2	44	1	23,45	53,70	1,00	1,00	1,00	1,50	227,00
			Mês 3	42	3	25,02	65,40	1,00	1,00	1,00	1,00	363,00
		GE/E	Dia 0	44	1	11,16	30,54	1,00	1,00	1,00	1,00	154,00
			Mês 1	43	2	20,49	44,84	1,00	1,00	1,00	1,00	218,00
			Mês 2	43	2							

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
CD8- IFN γ	gE agrupado	gEVAR/E	Dia 0	43	2	25,58	48,47	1,00	1,00	1,00	1,00	147,00
			Mês 1	44	1	27,93	55,29	1,00	1,00	1,00	68,00	304,00
			Mês 2	45	0	12,18	38,15	1,00	1,00	1,00	1,00	225,00
			Mês 3	45	0	19,80	43,49	1,00	1,00	1,00	1,00	209,00
			Dia 0	9	1	15,22	28,26	1,00	1,00	1,00	1,00	68,00
			Mês 1	9	1	38,44	35,55	1,00	1,00	67,00	68,00	72,00
			Mês 2	9	1	215,78	472,21	1,00	1,00	68,00	135,00	1464,00
			Mês 3	9	1	31,11	50,03	1,00	1,00	1,00	66,00	141,00
			Dia 0	10	0	89,40	110,49	1,00	1,00	68,00	143,00	336,00
			Mês 1	10	0	13,90	27,20	1,00	1,00	1,00	1,00	67,00
			Mês 2	9	1	31,11	68,87	1,00	1,00	1,00	1,00	205,00
			Mês 3	10	0	62,40	66,91	1,00	1,00	68,00	76,00	202,00
			Dia 0	44	1	30,77	74,58	1,00	1,00	1,00	1,00	348,00
			Mês 1	43	2	21,30	50,45	1,00	1,00	1,00	1,00	216,00
			Mês 2	43	2	38,81	69,55	1,00	1,00	1,00	70,00	284,00
			Mês 3	45	0	15,13	38,77	1,00	1,00	1,00	1,00	146,00
			Dia 0	44	1	12,91	28,23	1,00	1,00	1,00	1,00	110,00
			Mês 1	42	3	30,40	71,67	1,00	1,00	1,00	1,00	351,00
			Mês 2	43	2	36,77	73,76	1,00	1,00	1,00	66,00	368,00
			Mês 3	43	2	31,33	85,07	1,00	1,00	1,00	1,00	461,00
			Dia 0	43	2	12,63	38,39	1,00	1,00	1,00	1,00	220,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
			Mês 1	44	1	25,36	49,38	1,00	1,00	1,00	35,00	230,00
			Mês 2	45	0	11,67	25,17	1,00	1,00	1,00	1,00	75,00
			Mês 3	45	0	58,51	147,37	1,00	1,00	1,00	70,00	851,00
		Varilrix	Dia 0	9	1	475,11	1319,18	1,00	1,00	1,00	1,00	3984,00
			Mês 1	9	1	561,78	1644,43	1,00	1,00	1,00	1,00	4946,00
			Mês 2	9	1	935,22	2701,84	1,00	1,00	1,00	70,00	8139,00
			Mês 3	9	1	403,89	1183,38	1,00	1,00	1,00	1,00	3559,00
		GEVAR/Y	Dia 0	10	0	49,30	87,98	1,00	1,00	1,00	68,00	283,00
			Mês 1	10	0	28,60	58,23	1,00	1,00	1,00	1,00	144,00
			Mês 2	9	1	61,44	86,91	1,00	1,00	1,00	68,00	208,00
			Mês 3	10	0	78,20	100,95	1,00	1,00	34,50	147,00	274,00
		VAR/E	Dia 0	44	1	223,32	719,34	1,00	1,00	1,00	134,00	4534,00
			Mês 1	43	2	208,47	507,58	1,00	1,00	70,00	213,00	3021,00
			Mês 2	44	1	185,43	499,14	1,00	1,00	1,50	145,50	3085,00
			Mês 3	45	0	342,33	1408,21	1,00	1,00	31,00	147,00	9423,00
		GE/E	Dia 0	44	1	227,52	482,15	1,00	1,00	1,00	204,50	2216,00
			Mês 1	42	3	273,88	613,11	1,00	1,00	66,00	225,00	2909,00
			Mês 2	43	2	228,79	542,44	1,00	1,00	70,00	206,00	2591,00
			Mês 3	43	2	235,33	490,73	1,00	1,00	69,00	189,00	2491,00
		GEVAR/E	Dia 0	43	2	156,53	390,28	1,00	1,00	1,00	76,00	2000,00
			Mês 1	44	1	177,48	309,13	1,00	1,00	67,00	217,00	1398,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
			Mês 2	45	0	220,84	518,38	1,00	1,00	1,00	147,00	2491,00
			Mês 3	45	0	291,38	515,67	1,00	1,00	92,00	290,00	2418,00
CD8-III2	gE agrupado	gE/Y	Dia 0	9	1	22,67	32,55	1,00	1,00	1,00	62,00	68,00
			Mês 1	9	1	61,78	111,15	1,00	1,00	1,00	68,00	345,00
			Mês 2	9	1	557,67	1595,67	1,00	1,00	1,00	68,00	4811,00
			Mês 3	9	1	31,33	50,21	1,00	1,00	1,00	66,00	141,00
		gEVAR/Y	Dia 0	10	0	136,90	232,25	1,00	1,00	1,00	206,00	674,00
			Mês 1	10	0	34,30	65,70	1,00	1,00	1,00	64,00	205,00
			Mês 2	9	1	39,00	114,00	1,00	1,00	1,00	1,00	343,00
			Mês 3	10	0	170,70	315,26	1,00	1,00	35,50	272,00	1013,00
			Dia 0	44	1	20,30	46,60	1,00	1,00	1,00	1,00	223,00
			Mês 1	43	2	13,14	36,17	1,00	1,00	1,00	1,00	153,00
			Mês 2	43	2	16,26	43,32	1,00	1,00	1,00	1,00	212,00
			Mês 3	45	0	17,49	38,46	1,00	1,00	1,00	1,00	152,00
		gE/E	Dia 0	44	1	16,55	43,92	1,00	1,00	1,00	1,00	212,00
			Mês 1	42	3	19,29	36,16	1,00	1,00	1,00	1,00	140,00
			Mês 2	43	2	28,53	54,26	1,00	1,00	1,00	66,00	221,00
			Mês 3	43	2	16,28	44,66	1,00	1,00	1,00	1,00	229,00
			Dia 0	43	2	7,21	19,47	1,00	1,00	1,00	1,00	71,00
		gEVAR/E	Mês 1	44	1	25,84	51,64	1,00	1,00	1,00	6,50	221,00
			Mês 2	45	0	24,18	44,41	1,00	1,00	1,00	3,00	149,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
	Varilrix	GE/Y	Mês 3	45	0	45,76	148,50	1,00	1,00	1,00	1,00	851,00
			Dia 0	9	1	102,78	207,48	1,00	1,00	1,00	69,00	640,00
			Mês 1	9	1	151,78	359,31	1,00	1,00	1,00	120,00	1098,00
			Mês 2	9	1	227,78	503,56	1,00	1,00	68,00	136,00	1556,00
			Mês 3	9	1	93,56	181,12	1,00	1,00	1,00	71,00	559,00
		GEVAR/Y	Dia 0	10	0	14,40	28,25	1,00	1,00	1,00	1,00	69,00
			Mês 1	10	0	7,60	20,87	1,00	1,00	1,00	1,00	67,00
			Mês 2	9	1	39,11	60,89	1,00	1,00	1,00	67,00	142,00
			Mês 3	10	0	62,60	153,10	1,00	1,00	1,00	1,00	481,00
		VAR/E	Dia 0	44	1	99,27	241,07	1,00	1,00	1,00	73,00	1223,00
			Mês 1	43	2	78,49	122,70	1,00	1,00	66,00	109,00	575,00
			Mês 2	44	1	97,00	226,12	1,00	1,00	1,00	75,50	1028,00
			Mês 3	45	0	144,38	452,96	1,00	1,00	1,00	137,00	2994,00
		GE/E	Dia 0	44	1	140,34	240,41	1,00	1,00	33,50	153,00	1271,00
			Mês 1	42	3	124,21	246,93	1,00	1,00	1,00	145,00	1017,00
			Mês 2	43	2	99,79	166,75	1,00	1,00	1,00	144,00	863,00
			Mês 3	43	2	148,19	264,30	1,00	1,00	14,00	145,00	1173,00
		GEVAR/E	Dia 0	43	2	68,81	116,27	1,00	1,00	1,00	77,00	573,00
			Mês 1	44	1	87,89	122,66	1,00	1,00	68,00	141,00	521,00
			Mês 2	45	0	113,91	231,46	1,00	1,00	1,00	138,00	1127,00
			Mês 3	45	0	163,44	232,53	1,00	1,00	71,00	215,00	967,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
CD8-TNFα	agrupado	gE/Y	Dia 0	9	1	23,33	33,50	1,00	1,00	1,00	68,00	68,00
			Mês 1	9	1	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
			Mês 2	9	1	15,89	44,67	1,00	1,00	1,00	1,00	135,00
			Mês 3	9	1	23,89	49,04	1,00	1,00	1,00	1,00	141,00
			gEVAR/Y	Dia 0	10	0	35,00	65,20	1,00	1,00	68,00	201,00
			Mês 1	10	0	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
			Mês 2	9	1	8,56	22,67	1,00	1,00	1,00	1,00	69,00
			Mês 3	10	0	8,00	21,10	1,00	1,00	1,00	1,00	68,00
			VAR/E	Dia 0	44	1	32,20	75,14	1,00	1,00	1,50	348,00
			Mês 1	43	2	33,05	63,48	1,00	1,00	1,00	72,00	288,00
			Mês 2	43	2	31,40	67,10	1,00	1,00	1,00	12,00	284,00
			Mês 3	45	0	19,80	48,19	1,00	1,00	1,00	1,00	207,00
		gE/E	Dia 0	44	1	18,80	44,11	1,00	1,00	1,00	1,00	221,00
			Mês 1	42	3	32,60	77,37	1,00	1,00	1,00	37,00	422,00
			Mês 2	43	2	30,02	47,35	1,00	1,00	1,00	66,00	221,00
			Mês 3	43	2	24,53	67,55	1,00	1,00	1,00	1,00	306,00
			gEVAR/E	Dia 0	43	2	15,79	40,14	1,00	1,00	1,00	220,00
			Mês 1	44	1	28,91	57,44	1,00	1,00	1,00	33,50	230,00
			Mês 2	45	0	21,13	41,06	1,00	1,00	1,00	1,00	149,00
			Mês 3	45	0	52,49	124,92	1,00	1,00	1,00	69,00	709,00
		Varilrix	gE/Y	Dia 0	9	1	459,33	1297,02	1,00	1,00	2,00	3913,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
		gEVAR/Y	Mês 1	9	1	535,67	1526,03	1,00	1,00	1,00	70,00	4603,00
			Mês 2	9	1	928,11	2730,86	1,00	1,00	1,00	67,00	8210,00
			Mês 3	9	1	373,22	1090,66	1,00	1,00	1,00	1,00	3281,00
			Dia 0	10	0	35,60	68,51	1,00	1,00	1,00	67,00	214,00
			Mês 1	10	0	21,50	45,55	1,00	1,00	1,00	1,00	134,00
			Mês 2	9	1	69,33	102,76	1,00	1,00	1,00	70,00	274,00
			Mês 3	10	0	44,20	77,20	1,00	1,00	1,00	73,00	215,00
		VAR/E	Dia 0	44	1	200,27	729,98	1,00	1,00	1,00	75,00	4678,00
			Mês 1	43	2	168,60	469,56	1,00	1,00	34,00	141,00	2805,00
			Mês 2	44	1	159,45	432,79	1,00	1,00	1,00	129,50	2717,00
			Mês 3	45	0	309,73	1310,43	1,00	1,00	1,00	133,00	8765,00
		gE/E	Dia 0	44	1	201,23	441,88	1,00	1,00	1,00	150,50	2057,00
			Mês 1	42	3	230,05	531,94	1,00	1,00	47,50	225,00	2545,00
			Mês 2	43	2	221,44	535,05	1,00	1,00	66,00	225,00	2591,00
			Mês 3	43	2	189,44	402,52	1,00	1,00	61,00	189,00	2125,00
		gEVAR/E	Dia 0	43	2	133,88	332,42	1,00	1,00	1,00	72,00	1712,00
			Mês 1	44	1	172,50	306,32	1,00	1,00	67,00	212,50	1398,00
			Mês 2	45	0	190,29	470,52	1,00	1,00	1,00	147,00	2340,00
			Mês 3	45	0	255,16	490,59	1,00	1,00	71,00	215,00	2279,00

gE/Y = gE-A1/18-30 anos

$gEVAR/Y = gE-ASI+Varilrix/18-30 \text{ anos}$
 $VAR/E = Varilrix/50-70 \text{ anos}$
 $gE/E = gE-ASI/50-70 \text{ anos}$
 $gEVAR/E = gE-ASI+Varilrix/50-70 \text{ anos}$
N = número de indivíduos com resultados disponíveis
N em falta = número de indivíduos com resultados em falta
DP = Desvio Padrão
Min, Max = Mínimo, Máximo
Q1,Q3 Primeiro, Terceiro quartil

Tabela C.2 **Coloração de Citocina Intracelular (ICS): Estatística inferencial:**
valores de P de Testes de Kruskal-Wallis para células T CD4 em cada ponto temporal (Coorte
Vacinada Total)

Células T	Grupos	Antígeno	Teste	Valor P	Valor P	Valor P	Valor P
	comparados			no dia 0	no Mês 1	no Mês 2	no Mês 3
CD4	VAR\ E e gEVAR\ E	gE agrupado	TODOS DUPLIOS	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	TODOS DUPLIOS	0,7118	0,1489	0,3148	0,0000

(Continuação)

Células T	Grupos	Antígeno	Teste	Valor P no dia 0	Valor P no Mês 1	Valor P no Mês 2	Valor P no Mês 3
	comparados		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 e ge\ E	TODOS DUPLIOS	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	TODOS DUPLIOS	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 e geVAR\ E	Ge agrupado	TODOS DUPLIOS	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	TODOS DUPLIOS	0,8469	0,1876	0,2409	0,2687

(Continuação)

Células T	Grupos	Antígeno	Teste	Valor P no dia 0	Valor P no Mês 1	Valor P no Mês 2	Valor P no Mês 3
			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 anos

gE/E = gE-AS1/50-70 anos

gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 anos

76

Tabela C.2 Suplementar Coloração de Citocina Intracelular (ICS): Estatística inferencial: valores de P de Testes de Kruskal-Wallis para células T CD8 em cada ponto temporal (Coorte Vacinada Total)

Células T	Grupos	Antígeno	Teste	Valor P no dia 0	Valor P no Mês 1	Valor P no Mês 2	Valor P no Mês 3
CD4	VAR\E e gEVAR\E	gE agrupado	TODOS DUPLIOS	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

(Continuação)

Células T	Grupos	Antígeno	Teste	Valor P no dia 0	Valor P no Mês 1	Valor P no Mês 2	Valor P no Mês 3
	comparados		TNFa	0,2968	0,7017	0,6470	0,0947
		Varilrix	TODOS DUPLICOS	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
			TNFa	0,9047	0,4655	0,9929	0,1639
		gE agrupado	TODOS DUPLICOS	0,4117	0,9608	0,4570	0,9320
			CD40L	0,7891	0,2636	0,0315	0,7302
			IFN γ	0,4922	0,5672	0,7960	0,3690
			IL2	0,6092	0,2137	0,1416	0,6416
			TNFa	0,5891	0,8828	0,4633	0,9530
		Varilrix	TODOS DUPLICOS	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
			TNFa	0,3405	0,7627	0,3869	0,5577
	gE\ E e gEVAR\ E	gE agrupado	TODOS DUPLICOS	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

(Continuação)

Teste Antígeno	Grupo	Horário	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
	gE/Var/Y	Mês 1	10	0	926,50	846,70	-348,00	393,00	865,50	1363,00	2752,00
		Mês 2	9	1	1308,56	846,35	-233,00	845,00	1681,00	1995,00	2178,00
		Mês 3	10	0	3045,30	1361,87	1288,00	1969,00	2830,50	4533,00	5057,00
		VAR/E	Mês 1	42	3	147,90	460,77	-436,00	-49,00	25,50	1898,00
			Mês 2	43	2	-84,23	947,38	-5979,00	-60,00	35,00	658,00
			Mês 3	44	1	173,16	1441,28	-5191,00	-128,00	0,00	146,00
		gE/E	Mês 1	42	3	691,74	1008,97	-163,00	135,00	310,00	826,00
			Mês 2	43	2	352,00	515,95	-337,00	39,00	206,00	485,00
			Mês 3	42	3	3118,48	2537,47	-112,00	1324,00	2344,50	4620,00
		gE/Var/E	Mês 1	44	1	616,02	505,69	-184,00	165,00	597,50	902,00
			Mês 2	45	0	303,13	389,20	-549,00	52,00	266,00	515,00
			Mês 3	45	0	2712,02	2508,85	-542,00	925,00	1601,00	4223,00
	Varilrix	gE/Y	Mês 1	9	1	256,89	842,23	-811,00	-214,00	-87,00	712,00
			Mês 2	9	1	610,22	651,41	-72,00	129,00	361,00	831,00
			Mês 3	9	1	770,56	891,01	-787,00	548,00	718,00	1165,00
		gE/Var/Y	Mês 1	10	0	-98,40	1180,58	-1610,00	-647,00	-31,50	75,00
			Mês 2	9	1	1547,67	993,79	225,00	797,00	1286,00	2179,00
			Mês 3	10	0	2181,30	1781,51	151,00	698,00	1867,00	2861,00
		VAR/E	Mês 1	42	3	366,95	798,30	-663,00	0,00	173,00	536,00
			Mês 2	43	2	169,07	569,41	-2100,00	-39,00	197,00	325,00
			Mês 3	44	1	362,93	662,91	-2100,00	54,00	267,50	633,50
		gE/E	Mês 1	42	3	524,74	946,86	-660,00	0,00	229,00	734,00
											4178,00

(Continuação)

Teste Antígeno	Grupo	Horário	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
CD4 -gE CD40Lagrupoado	gE/Y	Mês 2	43	2	95,30	633,65	-1405,00	-205,00	18,00	254,00	1961,00
		Mês 3	42	3	1533,69	1557,01	-600,00	528,00	1090,00	2181,00	7044,00
		gEVAR/E	Mês 1	44	1	664,14	765,08	-555,00	184,50	575,00	1109,00
		Mês 2	45	0	451,04	652,53	-397,00	34,00	244,00	39,00	2601,00
		Mês 3	45	0	1973,73	1577,30	70,00	918,00	1480,00	2659,00	6575,00
		Mês 1	9	1	1142,67	1567,96	-77,00	290,00	434,00	1272,00	4889,00
		Mês 2	9	1	1519,78	1786,74	336,00	465,00	680,00	1369,00	5120,00
		Mês 3	9	1	2363,22	1772,92	375,00	1303,00	1870,00	323,00	6282,00
		gEVAR/Y	Mês 1	10	0	868,50	852,69	-348,00	381,00	813,00	1265,00
		Mês 2	9	1	1278,44	841,17	-233,00	691,00	1620,00	2027,00	2048,00
		Mês 3	10	0	2915,50	1350,46	1150,00	1816,00	2785,50	4273,00	5088,00
		VARIE	Mês 1	42	3	141,24	434,95	-487,00	-22,00	44,00	161,00
		Mês 2	43	2	-80,09	893,99	-5627,00	-74,00	26,00	195,00	601,00
		Mês 3	44	1	169,66	1401,60	-4969,00	-100,00	6,50	136,00	6071,00
		gE/E	Mês 1	42	3	691,05	975,64	-183,00	154,00	323,00	14,00
Varilrix	gE/Y	Mês 2	43	2	367,37	493,31	-306,00	64,00	222,00	546,00	1976,00
		Mês 3	42	3	3036,88	2447,00	-189,00	1342,00	2320,00	4568,00	10509,00
		gEVAR/E	Mês 1	44	1	603,75	496,38	-112,00	183,00	583,50	878,50
		Mês 2	45	0	308,96	364,06	-493,00	115,00	266,00	515,00	1185,00
		Mês 3	45	0	2692,24	2497,48	-397,00	918,00	1652,00	4189,00	10417,00
		Varilrix	Mês 1	9	1	236,33	828,70	-790,00	-212,00	-62,00	34,00
		Mês 2	9	1	581,89	584,04	-74,00	217,00	361,00	781,00	1587,00

(Continuação)

Teste Antígeno	Grupo	Horário	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
CD4 - gE IFNy agrupado	gE/Y	Mês 3	9	1	722,89	892,40	-737,00	210,00	747,00	1091,00	2284,00
		Mês 1	10	0	-122,90	1156,16	-1604,00	-613,00	-114,50	75,00	2676,00
		Mês 2	9	1	1519,67	1018,54	259,00	684,00	1228,00	2137,00	3210,00
		Mês 3	10	0	2054,60	1759,67	36,00	554,00	1840,50	2421,00	6057,00
		VAR/E	Mês 1	42	355,62	780,99	-623,00	25,00	150,50	529,00	4128,00
		Mês 2	43	2	160,72	567,36	-2024,00	-32,00	158,00	349,00	1631,00
		Mês 3	44	1	351,45	663,33	-2024,00	4,00	199,00	616,50	1972,00
		gE/E	Mês 1	42	509,52	852,27	-679,00	-5,00	213,50	747,00	3242,00
		Mês 2	43	2	109,05	630,36	-1378,00	-181,00	27,00	257,00	2004,00
		Mês 3	42	3	1501,02	1546,41	-881,00	562,00	1036,50	2095,00	7128,00
		gEVAR/E	Mês 1	44	1	661,55	758,32	-487,00	155,50	593,50	1066,50
		Mês 2	45	0	457,07	652,72	-411,00	33,00	290,00	580,00	2646,00
		Mês 3	4	0	1931,53	1542,7	71,00	916,00	1427,00	2686,00	6529,00
		gE/Y	Mês 1	9	1	855,89	1270,64	-83,00	56,00	498,00	823,00
		Mês 2	9	1	1152,67	1414,76	192,00	402,00	511,00	1087,00	4569,00
		Mês 3	9	1	1841,44	1805,38	254,00	894,00	1227,00	1892,00	6156,00
		gEVAR/Y	Mês 1	10	0	646,20	866,49	-241,00	194,00	402,00	2897,00
		Mês 2	9	1	898,89	743,23	-203,00	367,00	1064,00	1602,00	1789,00
		Mês 3	10	0	2108,30	1216,76	920,00	1089,00	1854,50	2667,00	5000,00
		VAR/E	Mês 1	42	3	104,52	323,14	-231,00	-17,00	29,50	1809,00
		Mês 2	43	2	-25,56	505,62	-3122,00	-24,00	33,00	117,00	561,00

(Continuação)

Teste Antígeno	Grupo	Horário	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max		
		Mês 3	44	1	99,75	731,24	-2787,00	-32,00	11,00	88,50	30		
		gE/E	Mês 1	42	3	395,14	676,51	-72,00	45,00	174,50	333,00	3116,00	
		Mês 2	43	2	161,98	330,61	-305,00	5,00	54,00	219,00	1539,00		
		Mês 3	42	3	1583,48	1568,34	-47,00	491,00	1224,00	2077,00	6308,00		
		gEVAR/E	Mês 1	44	1	350,95	333,21	-34,00	91,00	270,50	554,00	1349,00	
		Mês 2	45	0	172,09	273,80	-186,00	8,00	82,00	274,00	1062,00		
		Mês 3	45	0	1392,40	1301,10	-29,00	484,00	875,00	1961,00	5786,00		
		Varilrix	gE/Y	Mês 1	9	1	196,44	699,90	-663,00	-156,00	-144,00	431,00	1472,00
			Mês 2	9	1	428,22	503,10	-132,00	84,00	332,00	743,00	1342,00	
	Mês 3		9	1	507,00	696,10	-781,00	196,00	471,00	831,00	1563,00		
	gEVAR/N		Mês 1	10	0	-25,40	1073,83	-1588,00	-456,00	-20,00	106,00	2599,00	
	Mês 2		9	1	1246,56	985,49	88,00	467,00	945,00	1661,00	3056,00		
	Mês 3		10	0	1768,90	1593,80	168,00	634,00	1485,50	2136,00	5549,00		
	VAR/E		Mês 1	42	3	309,07	689,54	-701,00	16,00	187,50	396,00	3829,00	
	Mês 2		43	2	116,07	496,80	-1934,00	-74,00	134,00	283,00	1515,00		
	Mês 3		44	1	254,25	539,74	-1750,00	23,00	161,50	445,00	1861,00		
	gE/E		Mês 1	42	3	405,48	723,30	-631,00	-25,00	204,00	515,00	2775,00	
	Mês 2		43	2	33,23	464,33	-1258,00	-102,00	42,00	204,00	1236,00		
	Mês 3		42	3	1042,86	1155,33	-529,00	402,00	805,00	1590,00	6357,00		
	gEVAR/E		Mês 1	44	1	548,59	714,90	-621,00	111,00	374,50	757,50	3276,00	
	Mês 2	45	0	399,91	618,77	-454,00	47,00	231,00	474,00	2730,00			
	Mês 3	45	0	1382,96	1099,42	-1,00	652,00	1088,00	1679,00	4831,00			

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Horário	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
CD4- 112	gE agrupado	gE/Y	Mês 1	9	1	1093,00	1486,37	-40,00	228,00	465,00	1118,00	4669,00
			Mês 2	9	1	1495,67	1762,08	316,00	524,00	623,00	1301,00	5044,00
			Mês 3	9	1	2151,22	1569,05	344,00	1086,00	2010,00	2510,00	5502,00
		gEVAR/Y	Mês 1	10	0	750,70	647,88	-348,00	466,00	613,00	1063,00	2048,00
			Mês 2	9	1	1167,22	708,40	-79,00	801,00	1192,00	1802,00	1974,00
			Mês 3	10	0	2510,60	1142,73	1026,00	1562,00	2307,50	3545,00	4153,00
		VAR/E	Mês 1	42	3	106,40	368,83	-361,00	-83,00	54,00	126,00	1897,00
			Mês 2	43	2	-85,70	860,78	-5429,00	-81,00	0,00	159,00	634,00
			Mês 3	44	1	125,25	1203,10	-4856,00	-80,50	0,00	137,00	4576,00
		gE/E	Mês 1	42	3	617,10	907,63	-49,00	128,00	312,50	692,00	3736,00
			Mês 2	43	2	314,26	460,49	-271,00	25,00	189,00	389,00	1723,00
			Mês 3	42	3	2711,76	2304,96	0,00	1008,00	2082,00	4222,00	10315,00
	Varilrix	gEVAR/E	Mês 1	44	1	543,70	465,89	-111,00	104,00	508,50	826,00	1920,00
			Mês 2	45	0	300,42	336,69	-460,00	103,00	300,00	429,00	1088,00
			Mês 3	45	0	2385,11	2307,17	-460,00	819,00	1478,00	3888,00	9485,00
		gE/Y	Mês 1	9	1	150,78	735,34	-812,00	-271,00	-77,00	664,00	1263,00
			Mês 2	9	1	540,56	597,57	-125,00	211,00	316,00	712,00	1721,00
			Mês 3	9	1	609,78	735,25	-565,00	377,00	576,00	895,00	1986,00
		gEVAR/Y	Mês 1	10	0	-171,70	949,81	-1498,00	-545,00	-111,00	135,00	1991,00
			Mês 2	9	1	1396,11	925,12	443,00	678,00	1111,00	1980,00	3192,00
			Mês 3	10	0	1717,20	1413,72	133,00	532,00	1356,50	2606,00	4739,00
		VAR/E	Mês 1	42	3	290,62	714,95	-689,00	5,00	161,00	401,00	3784,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Horário	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
CD4- TME0	gE agrupado gE/Y		Mês 2	43	2	121,05	534,68	-2122,00	-83,00	134,00	369,00	1492,00
			Mês 3	44	1	257,48	599,43	-1964,00	-17,00	196,00	504,50	1857,00
			gE/E	Mês 1	42	3	438,14,	817,33	-695,00	-21,00	173,00	644,00
		Mês 2	43	2	71,42	575,91	-1320,00	-274,00	69,00	255,00	1678,00	
		Mês 3	42	3	1254,76	1389,73	-548,00	382,00	827,50	1798,00	6315,00	
		gEVAR/E	Mês 1	44	1	586,45	695,20	-363,00	169,50	437,50	858,00	3292,00
		Mês 2	45	0	420,22	582,63	-416,00	78,00	185,00	545,00	2287,00	
		Mês 3	45	0	1648,53	1355,42	71,00	742,00	1148,00	2418,00	5462,00	
		gEVARN	Mês 1	10	0	532,30	452,83	-11,00	253,00	503,50	651,00	1572,00
		Mês 2	9	1	715,00	462,65	38,00	503,00	712,00	1039,00	1314,00	
		Mês 3	10	0	1653,00	811,66	465,00	1195,00	1850,50	1931,00	2902,00	
		VAR/E	Mês 1	42	3	51,69	229,81	-470,00	-57,00	41,00	115,00	1215,00
		Mês 2	43	2	-86,14	688,49	-4412,00	-46,00	2,00	126,00	254,00	
		Mês 3	44	1	77,75	960,07	-3944,00	-80,00	1,00	94,00	4212,00	
			gE/E	Mês 1	42	3	325,40	519,68	-165,00	0,00	161,50	419,00
Mês 2	43			2	191,19	319,19	-246,00	0,00	119,00	225,00	1367,00	
Mês 3	42			3	1815,83	1594,15	-152,00	690,00	1389,50	2762,00	7491,00	
gEVAR/E	Mês 1			44	1	275,16	261,28	-156,00	57,50	233,50	480,00	1045,00
Mês 2	45			0	164,93	267,03	-494,00	26,00	126,00	316,00	675,00	

(Continuação)

Teste Antígeno	Grupo	Horário	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
Varilrix	gE/Y	Mês 3	45	0	1508,64	1548,74	-433,00	508,00	875,00	2193,00	6403,00
		Mês 1	9	1	57,67	443,72	-683,00	-219,00	47,00	528,00	634,00
		Mês 2	9	1	450,11	411,03	-101,00	184,00	411,00	513,00	1364,00
	gEVARN	Mês 3	9	1	374,89	664,84	-945,00	113,00	404,00	637,00	1536,00
		Mês 1	10	0	-156,30	634,57	-1203,00	-365,00	-107,50	217,00	941,00
		Mês 2	9	1	1047,56	757,92	179,00	535,00	765,00	1585,00	2566,00
	VAR/E	Mês 3	10	0	1200,00	918,82	-123,00	626,00	1214,50	1693,00	3132,00
		Mês 1	42	3	250,64	695,21	-805,00	-33,00	138,50	287,00	3707,00
		Mês 2	43	2	110,26	519,34	-1984,00	-121,00	103,00	294,00	1491,00
	gE/E	Mês 3	44	1	210,23	548,98	-1984,00	-10,00	167,50	423,50	1806,00
		Mês 1	42	3	298,93	637,78	-566,00	-45,00	146,50	405,00	2494,00
		Mês 2	43	2	29,81	538,43	-1359,00	-171,00	13,00	150,00	1845,00
	gEVAR/E	Mês 3	42	3	967,05	1085,98	-609,00	239,00	707,50	1502,00	4441,00
		Mês 1	44	1	405,30	604,26	-432,00	90,00	304,50	554,50	2871,00
		Mês 2	45	0	293,78	495,54	-347,00	-34,00	167,00	324,00	2242,00
		Mês 3	45	0	1229,38	1061,80	-73,00	492,00	913,00	1565,00	4380,00

gE/Y =gE-AS1/18-30 anos
gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 anos
VAR/E = Varilrix/50-70 anos
gE/E = gE-AS1/50-70 anos
gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 anos
N = número de indivíduos com resultados disponíveis

N em falta = número de indivíduos com resultados em falta

DP = Desvio Padrão

Min, Max = Mínimo, Máximo

Q1, Q3 = Primeiro, Terceiro quartil

Tabela C.3 Suplementar Coloração de Citocina Intracelular (ICS) Estatística
Descritiva em Células T CD8 em PÓS-PRÉ (Coorte vacinada Total)

Teste	Antígeno	Grupo	PÓS	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
CD8 - TODOS	gE agrupado	gE/Y	Mês 1	9	1	24,00	136,52	-136,00	-61,00	0,00	67,00	344,00
			Mês 2	9	1	549,89	11599,52	-67,00	-2,00	0,00	69,00	4810,00
			Mês 3	9	1	0,89	83,03	-136,00	-61,00	0,00	65,00	140,00
		gE/AR/Y	Mês 1	10	0	-116,70	198,88	-537,00	-139,00	-34,00	0,00	63,00
			Mês 2	9	1	-128,67	170,57	-413,00	-205,00	-68,00	0,00	0,00
			Mês 3	10	0	26,80	117,89	-142,00	-68,00	0,00	69,00	271,00
		VAR/E	Mês 1	42	3	-13,38	97,87	-278,00	-65,00	0,00	0,00	210,00
			Mês 2	42	3	-3,50	76,50	-222,00	-22,00	0,00	0,00	209,00
			Mês 3	44	1	-10,48	107,47	-347,00	-11,00	0,00	0,00	285,00
		gE/E	Mês 1	42	3	10,45	95,31	-211,00	0,00	0,00	1,00	421,00
			Mês 2	43	2	22,51	95,28	-220,00	0,00	0,00	70,00	367,00
			Mês 3	42	3	7,29	88,24	-211,00	0,00	0,00	0,00	460,00
		gE/AR/E	Mês 1	42	3	26,12	69,05	-71,00	0,00	0,00	68,00	295,00
			Mês 2	43	2	16,16	62,56	-147,00	0,00	0,00	67,00	201,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Pós	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
	Varilrix	GE/Y	Mês 3	43	2	65,00	217,39	-219,00	0,00	0,00	70,00	1134,00
			Mês 1	9	1	88,78	274,69	-67,00	-1,00	0,00	0,00	817,00
	GE/Y		Mês 2	9	1	484,11	1376,23	-1,00	0,00	1,00	68,00	4153,00
			Mês 3	9	1	-86,78	246,23	-707,00	-68,00	0,00	0,00	135,00
			Mês 1	10	0	-20,80	71,94	-141,00	-66,00	0,00	0,00	133,00
			Mês 2	9	1	30,44	143,10	-213,00	-66,00	0,00	139,00	273,00
			Mês 3	10	0	56,10	163,61	-213,00	0,00	35,00	140,00	414,00
		VAR/E	Mês 1	42	3	-31,67	340,22	-1801,00	-71,00	0,00	74,00	491,00
			Mês 2	43	2	-52,51	298,58	-1664,00	-68,00	0,00	68,00	362,00
			Mês 3	44	1	131,75	725,55	-611,00	-26,00	0,00	104,50	4674,00
		GE/E	Mês 1	42	3	59,62	265,24	-296,00	-72,00	0,00	81,00	1015,00
			Mês 2	43	2	-10,51	382,79	-1736,00	-42,00	0,00	71,00	1242,00
			Mês 3	42	3	28,60	190,71	-423,00	-71,00	0,00	72,00	597,00
		GE/AR/E	Mês 1	42	3	5,90	351,50	-1924,00	-1,00	0,00	73,00	694,00
			Mês 2	43	2	15,98	365,42	-1594,00	-70,00	0,00	143,00	1213,00
			Mês 3	43	2	129,19	225,91	-149,00	0,00	16,00	265,00	916,00
	CD8- CD40L	GE agrupado GE/Y	Mês 1	9	1	24,11	127,75	-67,00	-61,00	0,00	0,00	344,00
			Mês 2	9	1	535,00	1604,13	-67,00	0,00	0,00	0,00	4810,00
			Mês 3	9	1	-13,89	55,72	-67,00	-67,00	0,00	0,00	69,00
		GE/AR/Y	Mês 1	10	0	-95,80	189,16	-469,00	-139,00	0,00	0,00	63,00
			Mês 2	9	1	-113,11	179,39	-413,00	-205,00	0,00	0,00	0,00
			Mês 3	10	0	34,10	138,26	-210,00	0,00	0,00	69,00	339,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Pós	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
		VAR/E	Mês 1	42	3	-4,40	43,17	-141,00	0,00	0,00	0,00	152,00
			Mês 2	42	3	-7,29	37,64	-141,00	0,00	0,00	0,00	104,00
			Mês 3	44	1	-0,77	37,03	-73,00	0,00	0,00	0,00	102,00
		GE/E	Mês 1	42	3	1,45	39,39	-75,00	0,00	0,00	0,00	76,00
			Mês 2	43	2	6,33	45,80	-75,00	0,00	0,00	0,00	145,00
			Mês 3	42	3	-1,93	36,10	-75,00	0,00	0,00	0,00	72,00
		GEVAR/E	Mês 1	42	3	10,86	48,91	-70,00	0,00	0,00	0,00	220,00
			Mês 2	43	2	16,56	45,02	-70,00	0,00	0,00	65,00	145,00
			Mês 3	43	2	40,72	152,63	-70,00	0,00	0,00	0,00	779,00
		Varilrix	Mês 1	9	1	-24,78	56,16	-138,00	-67,00	0,00	0,00	51,00
			Mês 2	9	1	30,67	102,65	-68,00	-1,00	0,00	69,00	272,00
			Mês 3	9	1	-19,78	46,08	-73,00	-67,00	0,00	0,00	68,00
		GEVAR/Y	Mês 1	10	0	-20,00	32,21	-68,00	-66,00	0,00	0,00	0,00
			Mês 2	9	1	0,78	68,53	-68,00	-66,00	0,00	0,00	141,00
			Mês 3	10	0	41,60	134,83	-68,00	0,00	0,00	0,00	414,00
		VAR/E	Mês 1	42	3	16,17	63,26	-72,00	0,00	0,00	0,00	260,00
			Mês 2	43	2	2,09	48,77	-73,00	0,00	0,00	0,00	153,00
			Mês 3	44	1	2,34	43,59	-73,00	0,00	0,00	0,00	146,00
		GE/E	Mês 1	42	3	2,14	80,48	-149,00	0,00	0,00	0,00	362,00
			Mês 2	43	2	-11,23	59,14	-218,00	0,00	0,00	0,00	152,00
			Mês 3	42	3	-1,93	76,17	-226,00	0,00	0,00	0,00	217,00
		GEVAR/E	Mês 1	42	3	3,05	51,88	-135,00	0,00	0,00	0,00	157,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Pós	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
			Mês 2	43	2	-12,88	47,07	-145,00	0,00	0,00	0,00	78,00
			Mês 3	43	2	-4,91	46,80	-145,00	0,00	0,00	0,00	73,00
CD8-	ge agrupado	ge/Y	Mês 1	9	1	23,22	45,52	-61,00	0,00	4,00	66,00	67,00
IFN γ			Mês 2	9	1	200,56	477,92	-61,00	0,00	67,00	133,00	1463,00
			Mês 3	9	1	15,89	65,31	-67,00	0,00	0,00	65,00	140,00
			Mês 1	10	0	-75,50	120,41	-335,00	-142,00	-34,00	0,00	63,00
			Mês 2	9	1	-68,11	59,39	-142,00	-131,00	-67,00	0,00	0,00
			Mês 3	10	0	-27,00	56,93	-134,00	-68,00	0,00	0,00	67,00
			Mês 1	42	3	-15,52	75,76	-278,00	0,00	0,00	0,00	193,00
		VAR/E	Mês 2	42	3	2,43	62,84	-139,00	0,00	0,00	0,00	192,00
			Mês 3	44	1	-15,32	7950	-347,00	0,00	0,00	0,00	75,00
			Mês 1	42	3	16,93	72,52	-109,00	0,00	0,00	0,00	282,00
			Mês 2	43	2	23,58	84,49	-109,00	0,00	0,00	65,00	367,00
			Mês 3	42	3	18,57	70,71	-66,00	0,00	0,00	0,00	392,00
			Mês 1	42	3	13,55	62,27	-146,00	0,00	0,00	0,00	229,00
		GE/E	Mês 2	43	2	-0,47	40,58	-147,00	0,00	0,00	0,00	74,00
			Mês 3	43	2	48,56	146,44	-144,00	0,00	0,00	68,00	781,00
		Varilrix	Mês 1	9	1	86,67	344,40	-284,00	0,00	0,00	0,00	962,00
			Mês 2	9	1	460,11	1388,68	-215,00	0,00	0,00	66,00	4155,00
			Mês 3	9	1	-71,22	165,93	-425,00	0,00	0,00	0,00	68,00
			Mês 1	10	0	-20,70	71,64	-139,00	-67,00	0,00	0,00	133,00
			Mês 2	9	1	6,78	136,42	-282,00	-1,00	0,00	67,00	204,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Pós	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
CD8- 112	gE agrupado	VAR/E	Mês 3	10	0	28,90	155,44	-282,00	0,00	0,50	146,00	273,00
			Mês 1	42	3	-23,81	304,92	-1513,00	0,00	0,00	73,00	561,00
			Mês 2	43	2	-53,65	284,04	-1449,00	0,00	0,00	65,00	289,00
		gE/E	Mês 3	44	1	121,93	758,36	-610,00	-0,50	0,00	73,00	4889,00
			Mês 1	42	3	74,10	267,93	-296,00	-2,00	0,00	71,00	1088,00
			Mês 2	43	2	-4,00	372,80	-1652,00	-66,00	0,00	68,00	1170,00
		gE/VAR/E	Mês 3	42	3	37,74	175,85	-339,00	-3,00	0,00	74,00	670,00
			Mês 1	42	3	-0,81	360,67	-1999,00	0,00	0,00	73,00	694,00
			Mês 2	43	2	16,63	341,39	-1452,00	-66,00	0,00	72,00	1213,00
		gE/Y	Mês 3	43	2	119,21	197,20	-284,00	0,00	16,00	221,00	659,00
			Mês 1	9	1	39,11	127,97	-67,00	-61,00	0,00	67,00	344,00
			Mês 2	9	1	535,00	1604,48	-67,00	-61,00	0,00	67,00	4810,00
		gE/VAR/Y	Mês 3	9	1	8,67	71,13	-67,00	-61,00	0,00	65,00	140,00
			Mês 1	10	0	-102,60	186,54	-469,00	-139,00	0,00	0,00	63,00
			Mês 2	9	1	-113,00	162,73	-413,00	-205,00	0,00	0,00	0,00
		VAR/E	Mês 3	10	0	33,80	125,98	-142,00	0,00	0,00	69,00	339,00
			Mês 1	42	3	-7,79	57,52	-148,00	0,00	0,00	0,00	152,00
			Mês 2	42	3	-2,90	68,64	-222,00	0,00	0,00	0,00	211,00
		gE/E	Mês 3	44	1	-4,02	64,96	-222,00	0,00	0,00	0,00	151,00
			Mês 1	42	3	2,00	52,68	-211,00	0,00	0,00	0,00	139,00
			Mês 2	43	2	13,28	64,17	-211,00	0,00	0,00	65,00	218,00
			Mês 3	42	3	-4,19	59,14	-211,00	0,00	0,00	0,00	228,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Pós	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
		gE/AR/E	Mês 1	42	3	19,67	59,09	-70,00	0,00	0,00	11,00	220,00
			Mês 2	43	2	18,05	48,05	-70,00	0,00	0,00	65,00	148,00
			Mês 3	43	2	40,63	153,41	-66,00	0,00	0,00	0,00	850,00
		gE/Y	Mês 1	9	1	49,00	156,22	-67,00	0,00	0,00	0,00	458,00
			Mês 2	9	1	125,00	298,57	-1,00	0,00	0,00	70,00	916,00
			Mês 3	9	1	-9,22	73,85	-81,00	-68,00	0,00	0,00	136,00
		gE/AR/Y	Mês 1	10	0	-6,80	37,82	-68,00	0,00	0,00	0,00	66,00
			Mês 2	9	1	23,22	76,53	-68,00	0,00	0,00	66,00	141,00
			Mês 3	10	0	48,20	155,17	-68,00	0,00	0,00	0,00	480,00
		VAR/E	Mês 1	42	3	-23,52	167,46	-648,00	-67,00	0,00	69,00	211,00
			Mês 2	43	2	-10,63	110,07	-289,00	-72,00	0,00	1,00	361,00
			Mês 3	44	1	46,75	299,86	-687,00	0,00	0,00	69,00	1771,00
		gE/E	Mês 1	42	3	-10,98	155,68	-266,00	-110,00	0,00	0,00	539,00
			Mês 2	43	2	-40,56	207,85	-1030,00	-72,00	0,00	0,00	367,00
			Mês 3	42	3	13,12	137,98	-226,00	-71,00	0,00	60,00	662,00
		gE/AR/E	Mês 1	42	3	21,33	123,99	-425,00	-2,00	0,00	71,00	488,00
			Mês 2	43	2	29,33	179,40	-301,00	-66,00	0,00	68,00	831,00
			Mês 3	43	2	86,84	165,87	-136,00	0,00	0,00	199,00	709,00
		gE/Y	Mês 1	9	1	-22,33	33,50	-67,00	-67,00	0,00	0,00	0,00
			Mês 2	9	1	-7,44	40,26	-67,00	0,00	0,00	0,00	67,00
			Mês 3	9	1	0,56	59,77	-67,00	-1,00	0,00	0,00	140,00
		gE/AR/Y	Mês 1	10	0	-34,00	65,20	-200,00	-67,00	0,00	0,00	0,00
		gE agrupado	Mês 1	9	1	-22,33	33,50	-67,00	-67,00	0,00	0,00	0,00
			Mês 2	9	1	-7,44	40,26	-67,00	0,00	0,00	0,00	67,00
			Mês 3	9	1	0,56	59,77	-67,00	-1,00	0,00	0,00	140,00
		gE/AR/Y	Mês 1	10	0	-34,00	65,20	-200,00	-67,00	0,00	0,00	0,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Pós	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max		
			Mês 2	9	1	-30,22	68,11	-200,00	0,00	0,00	0,00	1,00		
			Mês 3	10	0	-27,00	71,95	-200,00	-67,00	0,00	0,00	67,00		
			VAR/E	Mês 1	42	3	-6,71	90,36	-278,00	0,00	0,00	0,00	210,00	
			Mês 2	42	3	-6,67	78,03	-219,00	-1,00	0,00	0,00	209,00		
			Mês 3	44	1	-11,98	89,66	-347,00	0,00	0,00	0,00	206,00		
			GE/E	Mês 1	42	3	12,95	86,37	-184,00	0,00	0,00	7,00	421,00	
			Mês 2	43	2	10,81	69,64	-220,00	0,00	0,00	65,00	220,00		
			Mês 3	42	3	5,45	65,44	-140,00	0,00	0,00	0,00	305,00		
			GEVAR/E	Mês 1	42	3	14,10	72,50	-219,00	0,00	0,00	0,00	229,00	
			Mês 2	43	2	6,28	57,99	-219,00	0,00	0,00	0,00	148,00		
			Mês 3	43	2	39,09	129,10	-219,00	0,00	0,00	68,00	639,00		
			Varilrix	Mês 1	9	1	76,33	232,77	-71,00	0,00	0,00	0,00	690,00	
				GE/Y	Mês 1	9	1	468,78	1436,63	-143,00	0,00	0,00	0,00	4297,00
					Mês 2	9	1	-86,11	218,67	-632,00	-1,00	0,00	0,00	70,00
					Mês 3	10	0	-14,10	70,26	-141,00	-66,00	0,00	0,00	133,00
			GEVAR/Y	Mês 1	9	1	29,89	146,91	-213,00	-66,00	0,00	69,00	273,00	
				Mês 2	10	0	8,60	118,21	-213,00	-66,00	0,00	72,00	214,00	
				Mês 3	42	3	-40,52	354,84	1873,00	-68,00	0,00	69,00	491,00	
			VAR/E	Mês 1	43	2	-51,70	327,59	-1961,00	0,00	0,00	6,00	361,00	
				Mês 2	44	1	110,00	653,00	-991,00	0,00	0,00	73,00	4087,00	
				GE/E	Mês 1	42	3	52,86	220,80	-455,00	-4,00	0,00	71,00	869,00
						Mês 2	43	2	17,14	356,23	-1493,00	-19,00	0,00	71,00

(Continuação)

Teste	Antígeno	Grupo	Pós	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
		gEVAR/E	Mês 3	42	3	15,07	172,57	-571,00	0,00	0,00	70,00	449,00
			Mês 1	42	3	15,48	312,96	-1711,00	0,00	0,00	134,00	694,00
			Mês 2	43	2	10,81	297,77	-1440,00	-66,00	0,00	67,00	838,00
			Mês 3	43	2	109,00	211,09	-148,00	0,00	0,00	205,00	904,00

gE/Y = gE-AsI/18-30 anos; gEVAR/Y = gE-AsI+Varilrix/18-30 anos

VAR/E = Varilrix/50-70 anos; gE/E = gE-AsI/50-70 anos;

gEVAR/E = gE-AsI+Varilrix/50-70 anos

N = número de indivíduos com resultados disponíveis

N em falta = número de indivíduos com resultados em falta

ω

DP = Desvio Padrão

Min, Max = Mínimo, Máximo

Q1,Q3 = Primeiro, Terceiro quartil

Tabela C.4 Coloração de Citocina Intracelular (ICS): Estatística inferencial:
valores de P de Testes de Kruskal-Wallis para células T CD4 em PÓS-PRÉ (Coorte Vacinada
Total)

Células T	Grupos comparados	Antigénio	Teste	Valor P no Mês 1 PRÉ	Valor P no Mês 2 PRÉ	Valor P no Mês 3 PRÉ
CD4	VAR\ E e GEVAR\ E	gE agrupado	TODOS DUPLIOS	0,0000	0,0004	0,0000
			CD40L	0,0000	0,0002	0,0000
		Varilrix	IFN γ	0,0000	0,0429	0,0000
			IL2	0,0000	0,0000	0,0000
			TNFa	0,0000	0,0009	0,0000
			TODOS DUPLIOS	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
			TNFa	0,0620	0,1957	0,0000
	VAR\ E e gE\ E	gE agrupado	TODOS DUPLIOS	0,0000	0,0004	0,0000
			CD40L	0,0000	0,0001	0,0000
		Varilrix	IFN γ	0,0001	0,0880	0,0000
			IL2	0,0000	0,0003	0,0000
			TNFa	0,0009	0,0018	0,0000
			TODOS DUPLIOS	0,5370	0,1120	0,0000
			CD40L	0,5137	0,2217	0,0000

(Continuação)

Células T	Grupos comparados	Antígeno	Teste	Valor P no Mês 1 PRÉ	Valor P no Mês 2 PRÉ	Valor P no Mês 3 PRÉ
			IFN γ	0,7205	0,2367	0,0000
			IL2	0,5791	0,3599	0,0000
			TNFA	0,8440	0,0880	0,0001
			TODOS DUPLIOS	0,3100	0,6612	0,3060
			CD40L	0,3996	0,7134	0,3350
			IFN γ	0,2366	0,7134	0,6835
	gE\ E e gEVAR\ E	gE agrupado	IL2	0,4707	0,3629	0,4148
			TNFA	0,3923	0,7134	0,2480
			TODOS DUPLIOS	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
			TNFA	0,1179	0,0035	0,1372

VAR/ E = Varilrix/50-70 anos

gE/ E = gE-AS1/50-70 anos

gEVAR/ E = gE-AS1+Varilrix/50-70 anos

Tabela C.4 Suplementar Coloração de Citocina Intracelular (ICS): Estatística inferencial: valores de P de Testes de Kruskal-Wallis para células T CD4 em PÓS-PRÉ (Coorte Vacinado Total)

Células T	Grupos	Antigénio	Teste	Valor P no Mês 1 PRÉ	Valor P no Mês 2 PRÉ	Valor P no Mês 3 PRÉ
CD4	VAR\ E e gEVAR\ E	gE agrupado	TODOS DUPLIOS	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
			TNFa	0,2938	0,3356	0,0499
		Varilrix	TODOS DUPLIOS	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
			TNFa	0,3677	0,8788	0,2679
		VAR\ E e gE\ E	TODOS DUPLIOS	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
			TNFa	0,3700	0,2008	0,8454
		Varilrix	TODOS DUPLIOS	0,9067	0,9436	0,4197

			CD40L	0,1382	0,4574	0,7783
			IFNV	0,7445	0,6841	0,8567
			IL2	0,1893	0,3980	0,3536
			TNFA	0,6716	0,8132	0,6206
	gE\ E e gEVAR\ E	gE agrupado	TODOS DUPLICOS	0,3308	0,6165	0,1380
			CD40L	0,4801	0,2231	0,1503
			IFNV	0,9259	0,2911	0,1157
			IL2	0,4306	1,0000	0,0678
			TNFA	0,9797	0,6343	0,0646
		Varilrix	TODOS DUPLICOS	0,5447	0,7670	0,0227
			CD40L	0,2490	0,9913	0,8265
			IFNV	0,4940	0,5395	0,0801
			IL2	0,0705	0,1827	0,0264
			TNFA	0,6200	0,7754	0,1098

VAR/E = Varilrix/50-70 anos

gE/E = gE-ASI/50-70 anos

gEVAR/E = gE-ASI+Varilrix/50-70 anos

Tabelas de linfoproliferação

LISTA DE TABELAS

Tabela L.1	Estatística descritiva no Índice de Estimulação para linfoproliferação (coorte de ATP para imunogenicidade).
Tabela L.2	Linfoproliferação: Média Geométrica (coorte de ATP para imunogenicidade).
Tabela L.3	Linfoproliferação: Estatística inferencial no Índice de Estimulação (coorte de ATP para imunogenicidade).
Tabela L.4	Linfoproliferação: Aumento de vezes na Média Geométrica (GMR) (coorte de ATP para imunogenicidade).

Tabela L.1 Estatística descritiva no Índice de Estimulação para linfoproliferação (coorte de ATP para imunogenicidade).

Concentração	Antígeno estimulador	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max	
0,1 CPAU/mL	VZV	VAR/E	Dia 0	44	1	27,40	35,81	1,06	9,90	17,22	33,96	221,53	
			Mês 1	44	1	29,82	25,70	0,94	9,36	23,66	45,66	92,16	
			Mês 2	43	2	27,50	17,97	5,61	13,90	24,01	34,62	95,32	
			Mês 3	43	2	29,34	24,53	6,72	13,62	20,55	36,93	124,46	
			GE/E	Dia 0	43	2	21,86	17,72	1,21	9,66	17,76	28,15	91,05
				Mês 1	42	3	28,36	23,99	2,55	12,13	21,85	31,99	107,18
		Mês 2		42	3	27,47	22,90	1,62	14,85	20,71	32,88	138,04	
			Mês 3	42	3	28,52	17,80	2,16	15,28	24,92	40,87	87,26	
			GE/Y	Dia 0	10	0	37,50	16,31	9,36	28,85	33,88	43,11	67,30
				Mês 1	9	1	42,87	28,45	5,42	24,89	38,04	44,23	102,82
		Mês 2		10	0	47,78	29,73	12,35	24,79	42,91	63,27	108,21	
			Mês 3	10	0	47,77	25,64	8,87	25,98	44,79	74,27	82,49	
			GEVAR/EDia 0	42	2	19,30	21,14	1,35	6,27	17,79	22,49	136,88	
				Mês 1	42	2	28,63	18,39	3,31	15,08	21,69	44,13	68,92
		Mês 2		42	2	30,92	24,15	1,97	11,97	23,06	49,92	96,33	
			Mês 3	43	1	37,51	29,04	4,45	19,92	29,98	43,02	142,50	
			GEVAR/YDia 0	10	0	49,64	22,42	29,45	39,22	41,28	57,67	106,72	
				Mês 1	10	0	54,43	29,44	18,42	27,53	49,96	77,50	105,66
		Mês 2		9	1	51,83	24,74	11,07	34,87	52,85	74,34	82,69	

(Continuação)

Concentração	Antígeno estimulador	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
			Mês 3	10	0	47,69	21,37	16,19	34,27	50,79	66,25	77,75
1 CPAU/mL	WZV	VAR/E	Dia 0	44	1	35,73	29,28	0,81	15,47	27,32	49,16	143,45
			Mês 1	44	1	43,08	28,02	1,58	22,67	34,43	58,49	122,15
			Mês 2	43	2	50,16	87,00	12,27	23,16	34,68	41,08	586,25
			Mês 3	43	2	36,02	23,73	8,56	17,36	28,63	46,93	116,31
		GE/E	Dia 0	43	2	32,54	26,56	4,59	17,91	27,88	39,18	139,71
			Mês 1	42	3	35,02	25,59	1,54	19,97	28,32	37,30	110,93
			Mês 2	42	3	35,73	22,52	1,46	21,91	31,20	41,19	107,68
			Mês 3	42	3	37,34	19,84	8,37	20,36	32,55	52,92	85,04
		GE/Y	Dia 0	10	0	43,97	23,26	9,30	31,05	43,43	53,02	87,99
			Mês 1	9	1	51,10	35,47	6,31	37,60	44,42	57,47	132,58
			Mês 2	10	0	54,24	20,58	16,73	44,20	51,53	71,02	88,07
			Mês 3	10	0	56,04	37,19	13,72	35,84	45,31	68,27	143,80
		GEVAR/EDia 0	42	2	29,13	24,91	1,20	12,54	23,70	39,25	146,46	
			Mês 1	42	2	39,10	23,60	3,01	22,28	33,18	52,91	108,05
			Mês 2	42	2	41,11	26,67	7,67	21,90	35,00	55,75	126,34
			Mês 3	43	1	46,67	33,81	3,98	24,34	35,11	64,97	151,51
			GEVAR/YDia 0	10	0	59,60	32,75	27,66	39,90	46,26	75,47	138,10
			Mês 1	10	0	71,90	45,92	21,95	24,54	61,95	117,28	145,08
			Mês 2	9	1	68,71	36,16	28,77	34,89	69,01	94,82	128,29
			Mês 3	10	0	67,50	34,90	18,29	36,67	62,03	92,64	118,24

(Continuação)

Concentração	Antígeno estimulador	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
20 µg/mL	gE	VAR/E	Dia 0	44	1	2,85	3,08	0,77	1,24	1,68	2,81	14,30
			Mês 1	44	1	3,53	3,87	0,57	1,34	2,03	4,31	20,96
			Mês 2	43	2	4,09	5,08	0,86	1,54	2,12	4,64	30,33
		Mês 3	43	2	3,66	3,01	0,60	1,53	2,48	5,72	14,05	
		gE/E	Dia 0	43	2	3,45	5,78	0,78	1,11	1,93	2,99	37,21
			Mês 1	42	3	12,69	10,72	0,76	5,41	8,88	17,63	45,95
			Mês 2	42	3	11,76	11,43	0,93	4,35	8,44	14,46	51,08
			Mês 3	42	3	30,34	21,83	1,97	15,69	21,16	40,12	101,46
		gE/Y	Dia 0	10	0	2,62	1,24	1,01	1,75	2,18	3,71	4,88
			Mês 1	9	1	19,09	15,69	2,17	6,67	13,12	35,81	43,15
			Mês 2	10	0	25,50	18,51	9,37	10,31	16,67	32,61	60,58
			Mês 3	10	0	37,46	21,69	4,72	27,78	31,11	52,84	76,56
		gEVAR/EDia 0	42	2	3,84	7,70	0,59	1,17	1,49	3,61	49,50	
			Mês 1	42	2	9,78	9,70	0,94	3,82	6,44	12,74	49,37
			Mês 2	42	2	9,89	8,26	0,79	3,88	8,90	13,30	43,68
			Mês 3	43	1	34,03	25,88	3,01	14,92	30,69	45,24	117,38
		gEVAR	Dia 0	10	0	5,78	5,63	1,85	2,42	3,26	7,53	20,39
			Mês 1	10	0	19,80	16,75	5,89	9,80	13,77	18,38	51,54
			Mês 2	9	1	24,38	14,38	8,00	9,03	22,40	38,49	44,11
			Mês 3	10	0	33,17	19,70	6,72	11,15	32,50	52,45	58,00
4 µg/mL	gE	VAR/E	Dia 0	44	1	2,19	2,64	0,67	1,14	1,37	2,30	14,80

(Continuação)

Concentração	Antígeno estimulador	Grupo	Tempo	N	N em falta	Média	DP	Min	Q1	Mediana	Q3	Max
			Mês 1	44	1	3,47	3,55	0,26	1,31	1,87	4,70	17,20
			Mês 2	43	2	2,86	2,94	0,62	1,10	1,52	3,55	15,40
			Mês 3	43	2	3,30	2,69	0,47	1,36	2,36	4,20	11,36
		gE/E	Dia 0	43	2	2,74	4,00	0,29	1,04	1,37	3,24	25,55
			Mês 1	42	3	10,08	12,66	0,65	2,84	4,49	14,49	67,46
			Mês 2	42	3	8,07	8,23	0,87	2,88	4,02	10,16	38,39
			Mês 3	42	3	28,13	21,36	1,78	14,58	20,83	36,28	104,34
		gE/Y	Dia 0	10	0	2,85	1,95	0,85	1,12	2,70	3,69	6,21
			Mês 1	9	1	14,39	15,26	0,83	5,17	9,06	13,73	49,06
			Mês 2	10	0	19,81	14,60	4,71	9,75	13,64	28,99	51,20
			Mês 3	10	0	32,53	17,61	3,93	26,84	32,60	43,71	56,99
		gVAR/EDia 0	42	2	3,30	6,69	0,66	1,11	1,56	2,64	43,49	
			Mês 1	42	2	7,40	9,69	0,88	2,33	4,80	8,10	58,76
			Mês 2	42	2	6,94	6,77	0,91	2,25	5,37	9,28	40,34
			Mês 3	43	1	30,45	25,08	4,02	9,63	24,42	43,85	110,76
		gVAR/YDia 0	10	0	4,15	3,07	1,31	1,91	2,85	5,65	10,99	
			Mês 1	10	0	15,96	10,92	3,86	10,96	13,00	15,98	40,77
			Mês 2	9	1	21,57	14,61	3,08	8,91	22,20	26,82	47,30
			Mês 3	10	0	30,11	19,58	3,58	8,61	30,13	51,66	54,23

$gE/Y = gE-AS1/18-30 \text{ anos}$

$gVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 \text{ anos}$

VAR/E = Varilrix/50-70 anos

gE/E = gE-ASI/50-70 anos

gEVAR/E = gE-ASI+Varilrix/50-70 anos

N = número de indivíduos com resultados disponíveis

N em falta = número de indivíduos com resultados em falta

DP = Desvio Padrão

Min, Max = Mínimo, Máximo

Q1,Q3 = Primeiro, Terceiro quartil

Tabela I.2 Linfoproliferação: Média Geométrica (coorte de ATP para imunogenicidade).

Concentração	Antígeno estimulador	Grupo	Tempo	N	N em falta	GMT	Min	Max
0,1 CPAU/mL	VZV	VAR/E	Dia 0	44	1	15,69	1,06	221,53
			Mês 1	44	1	19,10	0,94	92,16
			Mês 2	43	2	22,62	5,61	95,32
			Mês 3	43	2	22,77	6,72	124,46
		gE/E	Dia 0	43	2	15,38	1,21	91,05
			Mês 1	42	3	20,48	2,55	107,18
			Mês 2	42	3	21,23	1,62	138,04
			Mês 3	42	3	22,60	2,16	87,26
		gE/Y	Dia 0	10	0	33,69	9,36	67,30

(Continuação)

Concentração	Antígeno estimulador	Grupo	Tempo	N	N em falta	GMT	Min	Max
			Mês 1	9	1	33,79	5,42	102,82
			Mês 2	10	0	39,66	12,35	108,21
			Mês 3	10	0	40,08	8,87	82,49
		GEVAR/E	Dia 0	42	2	12,94	1,35	136,88
			Mês 1	42	2	22,67	3,31	68,92
			Mês 2	42	2	22,03	1,97	96,33
			Mês 3	43	1	28,62	4,45	142,50
		GEVAR/Y	Dia 0	10	0	46,28	29,45	106,72
			Mês 1	10	0	46,68	18,42	105,66
			Mês 2	9	1	44,87	11,07	82,69
			Mês 3	10	0	42,48	16,19	77,75
		VAR/E	Dia 0	44	1	22,89	0,81	143,45
1 CPAU/mL	VZV		Mês 1	44	1	33,48	1,58	122,15
			Mês 2	43	2	34,44	12,27	586,25
			Mês 3	43	2	29,76	8,56	116,31
		GE/E	Dia 0	43	2	24,61	4,59	139,71
			Mês 1	42	3	27,63	1,54	110,93
			Mês 2	42	3	29,72	1,46	107,68
			Mês 3	42	3	31,84	8,37	85,04
		GE/Y	Dia 0	10	0	37,53	9,30	87,99
			Mês 1	9	1	39,83	6,31	132,58

(Continuação)

Concentração	Antígeno estimulador	Grupo	Tempo	N	N em falta	GMT	Min	Max
			Mês 2	10	0	49,89	16,73	88,07
			Mês 3	10	0	46,60	13,72	143,80
		GEVAR/E	Dia 0	42	2	20,59	1,20	146,46
			Mês 1	42	2	32,04	3,01	108,05
			Mês 2	42	2	33,52	7,67	126,34
			Mês 3	43	1	35,94	3,98	151,51
		GEVAR/Y	Dia 0	10	0	53,44	27,66	138,10
			Mês 1	10	0	57,76	21,95	145,08
			Mês 2	9	1	60,28	28,77	128,29
			Mês 3	10	0	58,44	18,29	118,24
20 µg/mL	GE	VAR/E	Dia 0	44	1	2,05	0,77	14,30
			Mês 1	44	1	2,41	0,57	20,96
			Mês 2	43	2	2,75	0,86	30,33
			Mês 3	43	2	2,71	0,60	14,05
		GE/E	Dia 0	43	2	2,15	0,78	37,21
			Mês 1	42	3	8,48	0,76	45,95
			Mês 2	42	3	7,76	0,93	51,08
			Mês 3	42	3	23,31	1,97	101,46
		GE/Y	Dia 0	10	0	2,36	1,01	4,88
			Mês 1	9	1	12,71	2,17	43,15
			Mês 2	10	0	20,50	9,37	60,58

(Continuação)

Concentração	Antígeno estimulador	Grupo	Tempo	N	N em falta	GMT	Min	Max
			Mês 3	10	0	30,14	4,72	76,56
			Dia 0	42	2	2,08	0,59	49,50
		gEVAR/E	Mês 1	42	2	6,68	0,94	49,37
			Mês 2	42	2	7,09	0,79	43,68
			Mês 3	43	1	25,27	3,01	117,38
		gEVAR	Dia 0	10	0	4,29	1,85	20,39
			Mês 1	10	0	15,21	5,89	51,54
			Mês 2	9	1	20,06	8,00	44,11
			Mês 3	10	0	26,11	6,72	58,00
		VAR/E	Dia 0	44	1	1,63	0,67	14,80
			Mês 1	44	1	2,37	0,26	17,20
			Mês 2	43	2	2,03	0,62	15,40
			Mês 3	43	2	2,48	0,47	11,36
		gE/E	Dia 0	43	2	1,75	0,29	25,55
			Mês 1	42	3	5,74	0,65	67,46
	Mês 2	42	3	5,36	0,87	38,39		
	Mês 3	42	3	20,95	1,78	104,34		
	gE/Y	Dia 0	10	0	2,26	0,85	6,21	
		Mês 1	9	1	8,55	0,83	49,06	
		Mês 2	10	0	15,55	4,71	51,20	
		Mês 3	10	0	25,27	3,93	56,99	

(Continuação)

Concentração	Antigénio estimulado	Grupo	Tempo	N	N em falta	GMT	Min	Max
		GEVAR/E	Dia 0	42	2	1,94	0,66	43,49
			Mês 1	42	2	4,64	0,88	58,76
			Mês 2	42	2	4,90	0,91	40,34
			Mês 3	43	1	21,47	4,02	110,76
		GEVAR/Y	Dia 0	10	0	3,31	1,31	10,99
			Mês 1	10	0	13,14	3,86	40,77
			Mês 2	9	1	16,14	3,08	47,30
			Mês 3	10	0	22,09	3,58	54,23

107

GE/Y = GE-ASI/18-30 anos
GEVAR/Y = GE-ASI+Varilrix/18-30 anos
VAR/E = Varilrix/50-70 anos
GE/E = GE-ASI/50-70 anos
GEVAR/E = GE-ASI+Varilrix/50-70 anos
N = número de indivíduos com resultados disponíveis
N em falta = número de indivíduos com resultados em falta
GMT= Título Médio Geométrico
LI,UI= Limite Inferior, Superior do intervalo de confiança de 95%
Min, Max = Mínimo, Máximo

Tabela L.3 Linfoproliferação: Estatística inferencial no Índice de Estimulação (coorte de ATP para imunogenicidade) .

Grupos comparados	Concentração	Antígeno Estimulador	Tempo	Valor P Kruskal-Wallis
gE\Y e gEVAR\Y	0,1 CPAU/mL	VZV	Dia 0	0,1509
			Mês 1	0,3272
			Mês 2	0,6242
			Mês 3	0,8206
	1 CPAU/mL	VZV	Dia 0	0,3643
			Mês 1	0,3691
			Mês 2	0,5676
			Mês 3	0,3643
	20 µg/mL	gE	Dia 0	0,0963
			Mês 1	0,7440
			Mês 2	0,8065
			Mês 3	0,7624
	4 µg/mL	gE	Dia 0	0,2899
			Mês 1	0,3691
			Mês 2	0,9349
			Mês 3	0,7624
VAR\E e gE\E	0,1CPAU/mL	VZV	Dia 0	0,9594

(Continuação)

Grupos comparados	Concentração	Antígeno Estimulador	Tempo	Valor P Kruskal-Wallis
			Mês 1	0,9037
			Mês 2	0,7317
			Mês 3	0,6226
		VZV	Dia 0	0,6899
			Mês 1	0,1062
			Mês 2	0,5041
			Mês 3	0,4657
		gE	Dia 0	0,9526
			Mês 1	0,0000
			Mês 2	0,0000
	4 µg/mL	gE	Mês 3	0,0000
			Dia 0	0,7342
			Mês 1	0,0002
			Mês 2	0,0000
			Mês 3	0,0000
gE\E e gEVAR\E	0,1 CPAU/mL	VZAg	Dia 0	0,3794
			Mês 1	0,5489
			Mês 2	0,6939
			Mês 3	0,1903
		VZAg	Dia 0	0,5097
			Mês 1	0,2412

(Continuação)

Grupos comparados	Concentração	Antígeno Estimulador	Tempo	Valor P Kruskal-Wallis
VAR\ E e gEVAR\ E			Mês 2	0,3855
			Mês 3	0,3653
			Dia 0	0,6226
	20 µg/mL	gE	Mês 1	0,1375
			Mês 2	0,6164
			Mês 3	0,5737
	4 µg/mL	gE	Dia 0	0,6226
			Mês 1	0,4524
			Mês 2	0,8161
			Mês 3	0,9160
			Dia 0	0,5059
			Mês 1	0,5922
			Mês 2	0,8812
			Mês 3	0,0913
	1 CPAU/mL	VZA g	Dia 0	0,2688
			Mês 1	0,5803
			Mês 2	0,7450
			Mês 3	0,1253
	20 µg/mL	gE	Dia 0	0,7690
			Mês 1	0,0000
			Mês 2	0,0000

(Continuação)

Grupos comparados	Concentração	Antígeno Estimulador	Tempo	Valor P Kruskal-Wallis
			Mês 3	0,0000
	4 µg/mL	gE	Dia 0	0,3553
			Mês 1	0,0016
			Mês 2	0,0000
			Mês 3	0,0000

gE/Y = gE-AS1/18-30 anos

gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 anos

VAR/E = Varilrix/50-70 anos

gE/E = gE-AS1/50-70 anos

gEVAR/E = gE-AS1+Varilrix/50-70 anos

Tabela L.4 Linfoproliferação: Aumento de vezes na Média Geométrica (GMR)
(coorte de ATP para imunogenicidade).

Concentração	Antígeno estimulador	Grupo	Proporção PÓS/PRE	N	N em falta	GMR	LL	UL	Min	Max
0,1 CPAU/mL	WZV	VAR/E	Mês 1/Mês 0	43	2	1,54	1,01	2,34	0,04	27,05
			Mês 2/Mês 0	42	3	1,65	1,05	2,58	0,09	52,56

(Continuação)

Concentração	Antígeno estimulador	Grupo	Proporção PÓS/PRÉ	N	N em falta	GMR	LL	UL	Min	Max
1 CPAtU/mL	VZV		Mês 3/Mês 0	42	3	2,04	1,39	2,99	0,29	48,92
		gE/E	Mês 1/Mês 0	41	4	1,39	1,01	1,92	0,15	18,32
			Mês 2/Mês 0	41	4	1,42	0,94	2,12	0,02	20,08
			Mês 3/Mês 0	41	4	1,86	1,38	2,52	0,13	14,83
		gE/Y	Mês 1/Mês 0	9	1	0,68	0,28	1,61	0,05	1,53
			Mês 2/Mês 0	10	0	1,01	0,73	1,40	0,44	1,72
			Mês 3/Mês 0	10	0	1,16	0,88	1,53	0,61	2,17
		gE/VAR/E	Mês 1/Mês 0	40	4	2,10	1,45	3,04	0,13	31,67
			Mês 2/Mês 0	40	4	2,06	1,36	3,11	0,06	58,19
			Mês 3/Mês 0	41	3	3,22	2,28	4,54	0,86	82,33
		gE/VAR/Y	Mês 1/Mês 0	10	0	0,87	0,63	1,20	0,34	1,44
			Mês 2/Mês 0	9	1	0,87	0,52	1,43	0,18	1,37
			Mês 3/Mês 0	10	0	0,64	0,37	1,11	0,12	1,06
		VAR/E	Mês 1/Mês 0	43	2	1,73	1,17	2,56	0,06	86,17
			Mês 2/Mês 0	42	3	1,63	1,06	2,51	0,08	124,71
			Mês 3/Mês 0	42	3	1,79	1,24	2,59	0,47	70,57
		gE/E	Mês 1/Mês 0	41	4	1,18	0,90	1,53	0,05	13,44
			Mês 2/Mês 0	41	4	1,16	0,82	1,64	0,01	18,94
			Mês 3/Mês 0	41	4	1,64	1,23	2,18	0,09	19,91
		gE/Y	Mês 1/Mês 0	9	1	0,75	0,32	1,73	0,05	1,38
			Mês 2/Mês 0	10	0	1,14	0,91	1,42	0,78	1,81

(Continuação)

Concentração	Antígeno estimulador	Grupo	Proporção Pós/PRÉ	N	N em falta	GMR	LL	UL	Min	Max
20 µg/mL	gE		Mês 3/Mês 0	10	0	1,21	1,01	1,46	0,83	1,69
			Mês 1/Mês 0	40	4	1,85	1,40	2,43	0,46	15,65
			Mês 2/Mês 0	40	4	1,82	1,33	2,49	0,13	48,63
		gEVAR/E	Mês 3/Mês 0	41	3	2,52	1,88	3,38	0,88	80,53
			Mês 1/Mês 0	10	0	0,93	0,75	1,17	0,48	1,33
			Mês 2/Mês 0	9	1	0,98	0,79	1,22	0,60	1,26
		gEVAR/Y	Mês 3/Mês 0	10	0	0,76	0,46	1,26	0,15	1,29
			Mês 1/Mês 0	43	2	1,35	1,04	1,75	0,16	11,02
			Mês 2/Mês 0	42	3	1,46	1,10	1,94	0,27	20,90
		gE/E	Mês 3/Mês 0	42	3	1,90	1,42	2,54	0,39	26,66
			Mês 1/Mês 0	41	4	4,26	2,98	6,07	0,22	74,67
			Mês 2/Mês 0	41	4	3,62	2,41	5,46	0,05	28,79
		gE/Y	Mês 3/Mês 0	41	4	13,90	9,16	21,07	0,31	205,73
			Mês 1/Mês 0	9	1	3,84	1,17	12,65	0,11	12,75
			Mês 2/Mês 0	10	0	7,45	5,15	10,77	3,91	15,23
			Mês 3/Mês 0	10	0	12,50	7,41	21,10	3,14	37,77
			Mês 1/Mês 0	40	4	3,89	2,90	5,22	0,95	28,69
		gEVAR/E	Mês 2/Mês 0	40	4	3,86	2,54	5,87	0,03	38,27
			Mês 3/Mês 0	41	3	17,92	12,65	25,38	1,38	172,56
			Mês 1/Mês 0	10	0	3,07	1,40	6,72	0,38	15,77
		gEVAR/Y	Mês 2/Mês 0	9	1	4,09	2,10	7,98	1,85	15,42

(Continuação)

Concentração	Antígeno estimulador	Grupo	Proporção Pós/PRÉ	N	N em falta	GMR	LL	UL	Min	Max
			Mês 3/Mês 0	10	0	4,25	1,60	11,30	0,28	15,60
			Mês 1/Mês 0	43	2	1,75	1,36	2,25	0,08	8,82
4 µg/mL	gE	VAR/E	Mês 2/Mês 0	42	3	1,40	1,03	1,89	0,12	36,27
			Mês 3/Mês 0	42	3	2,17	1,60	2,95	0,51	66,05
		gE/E	Mês 1/Mês 0	41	4	3,32	2,34	4,69	0,31	36,29
			Mês 2/Mês 0	41	4	3,10	2,02	4,76	0,04	25,22
			Mês 3/Mês 0	41	4	14,32	9,39	21,82	0,26	110,97
		gE/Y	Mês 1/Mês 0	9	1	2,88	0,75	11,06	0,07	21,03
			Mês 2/Mês 0	10	0	5,91	3,32	10,52	2,49	31,74
			Mês 3/Mês 0	10	0	10,95	5,62	21,37	3,07	48,19
		gEVAR/E	Mês 1/Mês 0	40	4	2,90	2,26	3,71	0,54	22,40
			Mês 2/Mês 0	40	4	2,96	2,08	4,21	0,10	35,98
			Mês 3/Mês 0	41	3	16,40	11,62	23,15	1,51	237,09
		gEVAR/Y	Mês 1/Mês 0	10	0	3,43	1,61	7,32	0,41	16,60
			Mês 2/Mês 0	9	1	3,98	1,76	9,01	0,91	31,37
			Mês 3/Mês 0	10	0	4,65	1,72	12,60	030	19,48

gE/Y = gE-AS1/18-30 anos
gEVAR/Y = gE-AS1+Varilrix/18-30 anos
VAR/E = Varilrix/50-70 anos
gE/E = gE-AS1/50-70 anos

$GEVAR/E = gE-ASI+Varilrix/50-70$ anos

N = número de indivíduos com resultados disponíveis

N em falta = número de indivíduos com resultados em falta

GMT= Proporção Média Geométrica

LI, UL= Limite Inferior, Superior do intervalo de confiança de 95%

Min, Max = Mínimo, Máximo

Conclusões

A vacina gE AS1 e a concomitante distribuição de gE AS1 com a estirpe OKA provocam ambas uma boa resposta imunitária em comparação com a resposta obtida pela estirpe OKA por si só.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

<110> Glaxosmithkline biologicals

<120> vacina

<130> VB61301

<160> 1

<170> FastSEQ para Versão Windows 4.0

<210> 1

<211> 546

<212> PRT

<213> gE do vírus varicella zoster

<400> 1

Met	Gly	Thr	Val	Asn	Lys	Pro	Val	Val	Gly	Val	Leu	Met	Gly	Phe	Gly
1				5					10					15	
Ile	Ile	Thr	Gly	Thr	Leu	Arg	Ile	Thr	Asn	Pro	Val	Arg	Ala	Ser	Val
			20					25					30		
Leu	Arg	Tyr	Asp	Asp	Phe	His	Ile	Asp	Glu	Asp	Lys	Leu	Asp	Thr	Asn
		35					40					45			
Ser	Val	Tyr	Glu	Pro	Tyr	Tyr	His	Ser	Asp	His	Ala	Glu	Ser	Ser	Trp
	50					55					60				
Val	Asn	Arg	Gly	Glu	Ser	Ser	Arg	Lys	Ala	Tyr	Asp	His	Asn	Ser	Pro
65					70					75				80	
Tyr	Ile	Trp	Pro	Arg	Asn	Asp	Tyr	Asp	Gly	Phe	Leu	Glu	Asn	Ala	His
				85					90					95	
Glu	His	His	Gly	Val	Tyr	Asn	Gln	Gly	Arg	Gly	Ile	Asp	Ser	Gly	Glu
			100					105					110		

Val Gly Asp Thr Phe Ser Leu Ala Met His Leu Gln Tyr Lys Ile His
 355 360 365
 Glu Ala Pro Phe Asp Leu Leu Leu Glu Trp Leu Tyr Val Pro Ile Asp
 370 375 380
 Pro Thr Cys Gln Pro Met Arg Leu Tyr Ser Thr Cys Leu Tyr His Pro
 385 390 395 400
 Asn Ala Pro Gln Cys Leu Ser His Met Asn Ser Gly Cys Thr Phe Thr
 405 410 415
 Ser Pro His Leu Ala Gln Arg Val Ala Ser Thr Val Tyr Gln Asn Cys
 420 425 430
 Glu His Ala Asp Asn Tyr Thr Ala Tyr Cys Leu Gly Ile Ser His Met
 435 440 445
 Glu Pro Ser Phe Gly Leu Ile Leu His Asp Gly Gly Thr Thr Leu Lys
 450 455 460
 Phe Val Asp Thr Pro Glu Ser Leu Ser Gly Leu Tyr Val Phe Val Val
 465 470 475 480
 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

Lisboa, 17 de fevereiro de 2017

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um antigénio gE de VZV na preparação de um medicamento para administração concomitante ou sequencial com um VZV atenuado vivo para prevenir ou diminuir a gravidade de herpes zoster e/ou nevralgia pós-herpética em indivíduos em risco de tais doenças, em que o antigénio gE de VZV é o antigénio gE truncado para remover a região de âncora C-terminal e, o antigénio de VZV é distribuído com um adjuvante compreendendo 3D-MPL, QS21 e lipossomas compreendendo colesterol.
2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o VZV atenuado vivo é uma estirpe OKA de VZV atenuado.
3. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o antigénio gE de VZV é distribuído numa abordagem de reforço primário antes do VZV atenuado vivo.
4. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o antigénio gE de VZV é distribuído numa abordagem de reforço primário depois do VZV atenuado vivo.
5. Kit compreendendo um VZV atenuado vivo e, separadamente, um antigénio gE de VZV truncado para remover a região de âncora C-terminal em combinação com um adjuvante compreendendo 3D-MPL, QS21 e lipossomas compreendendo colesterol, os componentes adequados para distribuição concomitante ou sequencial, ou para mistura como uma composição única antes da distribuição.

6. Antígeno gE de VZV truncado para remover a região de âncora C-terminal em combinação com um adjuvante compreendendo 3D-MPL, QS21 e lipossomas compreendendo colesterol para utilização como um medicamento para administração concomitante ou sequencial com um VZV atenuado vivo para prevenir ou diminuir a gravidade de herpes zoster e/ou nevralgia pós-herpética em indivíduos em risco de tais doenças.
7. Antígeno gE de VZV para utilização de acordo com a reivindicação 6, em que o antígeno gE de VZV é distribuído numa abordagem de reforço primário antes do VZV atenuado vivo.
8. Antígeno gE de VZV para utilização de acordo com a reivindicação 6, em que o antígeno gE de VZV é distribuído numa abordagem de reforço primário depois do VZV atenuado vivo.
9. Antígeno gE de VZV para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, em que o VZV atenuado vivo é uma estirpe OKA de VZV atenuado.
10. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, kit de acordo com a reivindicação 5 ou antígeno gE de VZV de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 9, em que o antígeno gE de VZV tem a sequência da SEQ ID N° 1.

Lisboa, 17 de fevereiro de 2017

Figura 1

```

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

```

Fig. 2 Estudo CDR-004: resultados humorais

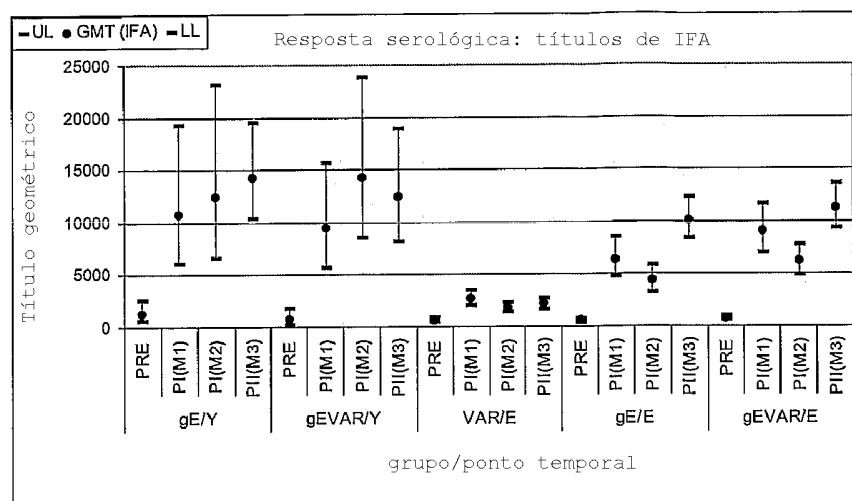


Fig. 3 Estudo CDR-004: resultados humorais

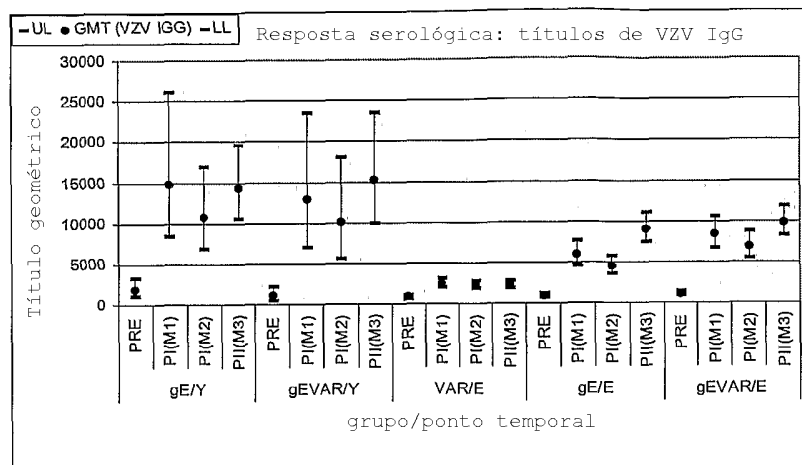
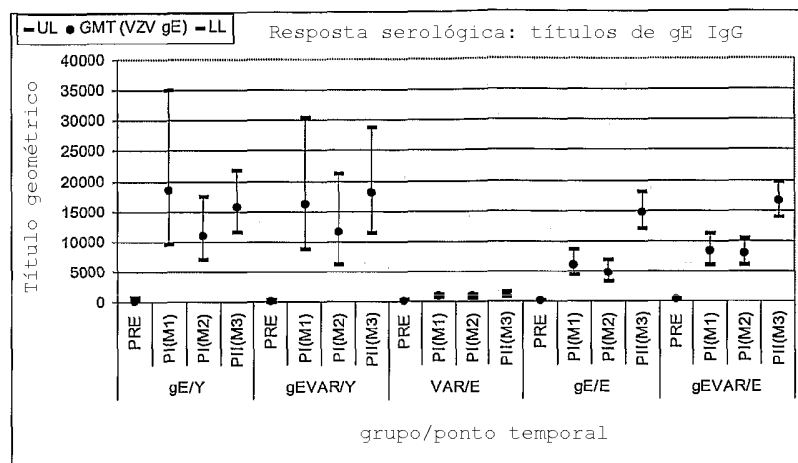


Fig. 4 Estudo CDR-004: resultados humorais



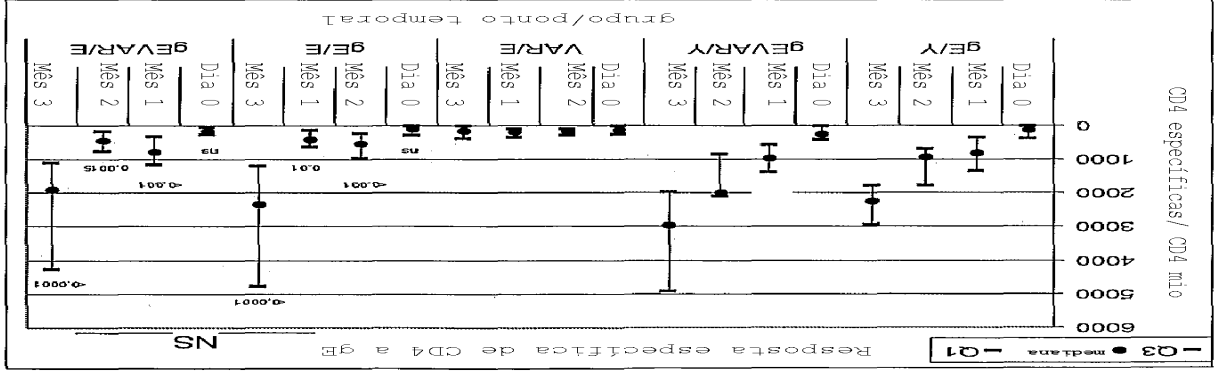


Fig. 5 Estudo CDR-004: resultados de CMI (ICS)

Fig 6. Estudo CDR-004: resultados de CMI (ICS)

