

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490289 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.20

(51) Int. Cl. C07K 16/10 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.09.12

(54) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ИНФЕКЦИИ НИЖНЕГО РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА,
ВЫЗЫВАЕМОЙ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНЫМ ВИРУСОМ, С ПОМОЩЬЮ
НИРСЕВИМАБА

(31) 63/261,117; 63/266,594; 63/363,633;
63/364,554

(32) 2021.09.13; 2022.01.10; 2022.04.26;
2022.05.11

(33) US

(86) PCT/US2022/076311

(87) WO 2023/039584 2023.03.16

(88) 2023.04.06

(71) Заявитель:
МЕДИММУН ЛИМИТЕД (GB);
САНОФИ ПАСТЕР ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Виллафана Тоня Луана, Лич Аманда,
Эссер Марк Томас, Уилкинс Дейдре
Элэйн (US), Вельби Хамрен Ульрика
(SE)

(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение предусматривает способы предупреждения, снижения риска или смягчения проявления инфекции нижнего респираторного тракта, вызываемой RSV, посредством введения нирсевимаба.

A1

202490289

202490289

A1

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ИНФЕКЦИИ НИЖНЕГО РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА,
ВЫЗЫВАЕМОЙ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНЫМ ВИРУСОМ,
С ПОМОЩЬЮ НИРСЕВИМАБА**

[1] Настоящая заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США под серийными №№ 63/364554, поданной 11 мая 2022 г.; 63/363633, поданной 26 апреля 2022 г., 63/266594, поданной 10 января 2022 г.; и 63/261117, поданной 13 сентября 2021 г., которые включены в данный документ посредством ссылки.

[2] Настоящая заявка относится к предупреждению инфекции или другого заболевания, ассоциированного с респираторно-синцитиальным вирусом (RSV).

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[3] Респираторно-синцитиальный вирус (RSV) является вирусом простуды, принадлежащим к семейству парамиксовирусов. RSV является вирулентным и легко передаваемым. Он является наиболее распространенной причиной инфекций нижнего респираторного тракта (LRTI) среди младенцев и детей младшего возраста, приводя к ежегодным эпидемиям во всем мире. Все дети подвержены риску LRTI тяжелой степени, вызываемой RSV. Девяносто процентов детей инфицируются RSV в первые 2 года жизни; и не более 40% из них будут характеризоваться LRTI с начальным эпизодом. LRTI, вызываемая RSV, характеризующаяся преимущественно бронхиолитом или пневмонией, представляет собой серьезную болезнь с острыми и даже долгосрочными последствиями для развивающихся легких у этих детей младшего возраста (Blanken *et al.*, *N Engl J Med.* (2013) 368(19):1791-9).

[4] Эпизоды LRTI тяжелой степени часто приводят к госпитализации. Основными факторами риска для госпитализации в связи с инфекциями, вызываемыми RSV, являются недоношенность, хроническое заболевание легких (CLD), врожденный порок сердца, ослабленный иммунитет и возраст менее чем 6 недель у здоровых в остальном детей. Тем не менее, большой процент нагрузки на здравоохранение, ассоциированной с инфекциями, вызываемыми RSV, возникает за пределами больницы, во время визитов в офис и визитов в отделения неотложной помощи, особенно у здоровых младенцев.

[5] Предупреждение болезней, вызываемых RSV, у всех младенцев является основным приоритетом общественного здравоохранения. Тем не менее, несмотря на более чем 50 лет попыток разработки вакцин, лицензированных вакцин не существует. Единственным одобренным в настоящее время средством профилактики RSV является паливизумаб (Synagis®), гуманизированное моноклональное антитело, нацеливающееся

на белок (F) RSV, обеспечивающий его слияние с мембраной клетки. Паливизумаб показан только для применения у детей из группы высокого риска: недоношенных младенцев при гестационном возрасте (GA) 35 недель или меньше, детей с CLD при преждевременных родах и детей с гемодинамически значимым врожденным пороком сердца (CHD). Кроме того, местными или национальными рекомендательными органами были введены дополнительные ограничения на применение паливизумаба. Например, в США согласно рекомендациям Американской академии педиатрии (AAP) паливизумаб не рекомендуется здоровым недоношенным младенцам при GA 29 недель или больше.

[6] Существует серьезная неудовлетворенная медицинская потребность в защите от RSV здоровых недоношенных и доношенных младенцев. Доступны данные фазы 3 исследования по оценке материнской иммунизации с использованием наночастиц с белком (F) RSV, обеспечивающим его слияние с мембраной клетки. Однако данное исследование не смогло достичь первичной конечной точки с достаточной точностью; зарегистрированная эффективность против значимой с медицинской точки зрения LRTI, вызываемой RSV, составила 39,4% (97,52% CI, от -1,0 до 63,7) (Madhi *et al.*, *N Engl J Med.* (2020) 383:426-39). Поскольку не существует одобренной профилактики RSV для более широкой популяции здоровых младенцев и не существует лечения RSV, то в настоящее время контроль этих пациентов, когда у них появляется болезнь RSV серьезной степени, представляет собой просто поддерживающую терапию. Таким образом, сохраняется острая необходимость в пассивной иммунизации всех младенцев для предупреждения или смягчения инфекций, вызываемых RSV. Еще одним фактором в предупреждении или смягчении инфекций, вызываемых RSV, у младенцев является продолжительность сезонов RSV. Например, сезон RSV может длиться пять месяцев или дольше, например, шесть, семь, восемь, девять или десять месяцев. Дозы паливизумаба следует вводить один раз в месяц в течение всего сезона RSV, что может ограничить доступность. См. исследование группы Impact-RSV "Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants." *Pediatrics* 102.3 (1998): 531-537. Таким образом, также сохраняется острая необходимость в пассивной иммунизации, которая является эффективной для предупреждения или смягчения инфекций, вызываемых RSV, у младенцев с помощью однократной дозы. Аналогично, существует необходимость в эффективной пассивной иммунизации однократной дозой, которую можно вводить за пределами сезона RSV.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[7] Настоящее изобретение, среди прочего, предусматривает способ предупреждения инфекции нижнего респираторного тракта, вызываемой RSV, у младенца или субъекта детского возраста, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту однократной дозы нирсевимаба до начала сезона RSV, где однократная доза является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой RSV, в течение более чем пяти месяцев. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту однократной дозы нирсевимаба после окончания последнего сезона RSV, где однократная доза является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой RSV, на протяжении следующего сезона RSV.

[8] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту однократной дозы нирсевимаба, где введение осуществляют не более чем один раз за сезон RSV. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту однократной дозы нирсевимаба, где введение осуществляют не более чем один раз в год. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение младенцу или субъекту детского возраста однократной дозы нирсевимаба во временной точке, которая находится за пределами сезона RSV, где введение осуществляют не более чем один раз в год. В некоторых вариантах осуществления однократную дозу нирсевимаба вводят внутримышечно.

[9] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение младенцу или субъекту детского возраста однократной дозы нирсевимаба за сезон RSV, где введение осуществляют до старта сезона, например, за один, два, три или больше месяцев до него. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение младенцу или субъекту детского возраста однократной дозы нирсевимаба за сезон RSV, которая является достаточной для обеспечения защиты в течение более чем пяти месяцев, например, в течение по меньшей мере шести, семи, восьми, девяти или десяти месяцев. В некоторых вариантах осуществления однократной дозы нирсевимаба достаточно, чтобы обеспечить защиту в течение по меньшей мере одиннадцати или двенадцати месяцев.

[10] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение младенцу или субъекту детского возраста однократной дозы нирсевимаба за сезон RSV в начале сезона RSV или в течение сезона RSV, где сезон RSV длится дольше чем приблизительно пять месяцев, где необязательно сезон RSV длится приблизительно шесть, приблизительно семь, приблизительно восемь, приблизительно девять или приблизительно десять месяцев. В некоторых вариантах осуществления однократная доза нирсевимаба обеспечивает защиту от инфекции, вызываемой RSV, и/или заболевания,

вызываемого RSV, в течение более чем пяти месяцев, предпочтительно в течение по меньшей мере шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати или двенадцати месяцев. В некоторых вариантах осуществления однократную дозу нирсевимаба вводят внутримышечно.

[11] В некоторых вариантах осуществления способ включает предупреждение инфекции очень тяжелой степени, вызываемой RSV, у младенца или субъекта детского возраста, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту однократной дозы нирсевимаба, где однократная доза является эффективной для предупреждения инфекции, вызываемой RSV, очень тяжелой степени в течение более чем пяти месяцев.

[12] В некоторых вариантах осуществления способ включает предупреждение инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой любой причиной, или госпитализации вследствие LRTI, вызываемой любой причиной, у младенца или субъекта детского возраста, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту однократной дозы нирсевимаба, где однократная доза является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой любой причиной, или госпитализации, вызываемой любой причиной, в течение более чем пяти месяцев.

[13] В некоторых вариантах осуществления способ включает предупреждение LRTI, вызываемой RSV, у субъекта с высоким риском развития инфекции, вызываемой RSV (например, с высоким риском развития LRTI, вызываемой RSV). В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту первой дозы нирсевимаба до или в течение первого сезона RSV у субъекта и второй дозы нирсевимаба до или в течение второго сезона RSV у субъекта. В некоторых вариантах осуществления количество нирсевимаба в первой дозе составляет 50 мг, если субъект весит менее 5 кг на момент введения, и 100 мг, если субъект весит 5 кг или больше на момент введения. В некоторых вариантах осуществления количество нирсевимаба во второй дозе составляет 200 мг.

[14] В некоторых вариантах осуществления способ включает предупреждение LRTI, вызываемой RSV, у субъекта, подвергающегося хирургической операции на сердце. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту первой дозы нирсевимаба до первого сезона RSV у субъекта, где количество нирсевимаба в первой дозе составляет 50 мг, если субъект весит менее 5 кг на момент введения первой дозы, или количество нирсевимаба в первой дозе составляет 100 мг, если субъект весит 5 кг или больше на момент введения первой дозы; и введение субъекту второй дозы нирсевимаба после хирургической операции на сердце, где количество нирсевимаба во второй дозе составляет 50 мг, если субъект весит менее 5 кг на момент введения второй дозы, и

вторую дозу вводят в течение 90 дней после введения первой дозы, или количество нирсевимаба во второй дозе составляет 100 мг, если субъект весит 5 кг или больше на момент введения второй дозы, и вторую дозу вводят в течение 90 дней после введения первой дозы, или количество нирсевимаба во второй дозе составляет 50 мг, если вторую дозу вводят через более чем 90 дней после введения первой дозы. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу вводят, как только состояние субъекта стабилизируется после хирургической операции. В некоторых вариантах осуществления хирургическая операция на сердце представляет собой кардиохирургическую операцию с сердечно-легочным шунтированием.

[15] В некоторых вариантах осуществления способ включает предупреждение LRTI, вызываемой RSV, у субъекта, подвергающегося хирургической операции на сердце. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту первой дозы нирсевимаба перед вторым сезоном RSV у субъекта, где количество нирсевимаба в первой дозе составляет 200 мг; и введение субъекту второй дозы нирсевимаба после хирургической операции на сердце, где количество нирсевимаба во второй дозе составляет 200 мг, если вторую дозу вводят в течение 90 дней после введения первой дозы, или количество нирсевимаба во второй дозе составляет 100 мг, если вторую дозу вводят в течение более чем 90 дней после введения первой дозы. В некоторых вариантах осуществления вторую дозу вводят, как только состояние субъекта стабилизируется после хирургической операции. В некоторых вариантах осуществления хирургическая операция на сердце представляет собой кардиохирургическую операцию с сердечно-легочным шунтированием.

[16] В некоторых вариантах осуществления дозу нирсевимаба вводят при рождении.

[17] Другие признаки, цели и преимущества настоящего изобретения очевидны из последующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание, хотя и указывает на варианты осуществления и аспекты настоящего изобретения, приведено только в качестве иллюстрации, а не ограничения. Различные изменения и модификации в пределах объема настоящего изобретения станут очевидны специалистам в данной области из подробного описания.

[18] Содержание ссылок, включенных в данный документ во всей своей полноте, включено в той степени, в которой они не противоречат настоящему раскрытию. В случае несоответствия настоящее раскрытие имеет преимущественную силу.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[19] На **фиг. 1** показана диаграмма, демонстрирующая план исследования, описанного в примере 2. Образцы крови для фармакокинетических анализов собирали при скрининге или в день 1 до введения дозы, в дни 31, 151 и 361, а также у участников, госпитализированных вследствие респираторной инфекции, до дня 361. Процедуры оценки безопасности осуществляли до дня 361. а: уровни доз стратифицировали по весу тела на момент введения доз. В группе нирсевимаба участники получали 50 мг (0,5 мл) нирсевимаба, если их вес составлял менее 5 кг, или 100 мг (1,0 мл) нирсевимаба, если их вес составлял 5 кг или больше. Участники в группе плацебо получали соответствующий объем нормального физиологического раствора, т. е. 0,5 мл, если их вес составлял менее 5 кг, или 1,0 мл, если их вес составлял 5 кг или больше. б: в Японии визит в день 15 был заменен визитом в день 8 для сбора образцов крови (лабораторные параметры). Образцы крови также собирали во время визитов в дни 31 и 151 в Японии. В Европе серологическая оценка RSV в день 31 была отменена, чтобы ограничить количество взятой крови. Образец крови для фармакокинетического анализа собирали в день 15 вместо дня 31. IM: внутримышечный; LRTI: инфекция нижнего респираторного тракта.

[20] На **фиг. 2** представлен график, демонстрирующий время возникновения RSV-ассоциированной LRTI, требующей медицинского вмешательства, в популяции с назначенным лечением (ИТТ). Кривая Каплана-Мейера, полученная из анализа времени до наступления явления, демонстрирует оценку доли участников, у которых не было RSV-ассоциированной LRTI, требующей медицинского вмешательства. Соотношение рисков и соответствующие 95% CI получали из стратифицированной модели пропорциональных рисков. Штрихи обозначают цензурированные данные.

[21] На **фиг. 3** представлен график, демонстрирующий время возникновения RSV-ассоциированной LRTI, требующей медицинского вмешательства, в популяции ИТТ из Южной Африки. Кривая Каплана-Мейера, полученная из анализа времени до наступления явления, демонстрирует оценку доли участников, у которых не было RSV-ассоциированной LRTI, требующей медицинского вмешательства. Соотношение рисков и соответствующие 95% CI получали из модели пропорциональных рисков. Штрихи обозначают цензурированные данные.

[22] На **фиг. 4** представлена таблица, демонстрирующая анализы подгрупп в отношении частоты возникновения RSV-ассоциированной LRTI, требующей медицинского вмешательства, через 150 дней после введения дозы для ИТТ-популяции. а: снижение относительного риска и его 95% CI (с поправкой на средний уровень P) оценивали на основе точного условного способа с использованием PROC GENMOD без страт. RRR: снижение относительного риска.

[23] На **фиг. 5** представлена панель с графиками, демонстрирующими отдельные концентрации нирсевимаба в сыворотке крови с течением времени, включая тех участников, у которых в первые 150 дней развилась LRTI, требующая медицинского вмешательства. Более темные линии представляют участников с заметно отличающимся случаем LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, до дня 151. День 151 обозначен пунктирными вертикальными серыми линиями.

[24] На **фиг. 6** представлены дополнительные объединенные данные по эффективности, демонстрирующие эффективность нирсевимаба против различных степеней тяжести инфекции нижнего респираторного тракта, требующей медицинского вмешательства, а также в отношении госпитализации вследствие болезни респираторного тракта, вызываемой любой причиной. † означает, что оценивали на основе регрессии Пуассона с устойчивой дисперсией (включая исследование в качестве ковариаты); без поправки на множественность; ‡ означает, что включена импутация недостающих данных; # определяется как случаи, требующие дополнительного кислорода или внутривенного введения жидкости (эксплоративная конечная точка); CI означает доверительный интервал.

[25] На **фиг. 7** представлены дополнительные объединенные данные по эффективности, демонстрирующие эффективность нирсевимаба против LRTI, требующей медицинского вмешательства, в подгруппах. CI означает доверительный интервал; RRR означает снижение относительного риска.

[26] На **фиг. 8** представлены дополнительные объединенные данные по эффективности, демонстрирующие эффективность нирсевимаба против инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), требующей медицинского вмешательства, в течение 150 дней. CI означает доверительный интервал.

[27] На **фиг. 9** показаны объединенные данные по эффективности, относящиеся к использованию ресурсов здравоохранения при стационарном лечении для субъектов, которым вводили нирсевимаб, по сравнению с плацебо. CPAP означает постоянное положительное давление в дыхательных путях; HFNC означает назальную канюлю с высоким расходом; ICU означает отделение интенсивной терапии.

[28] На **фиг. 10** показаны объединенные данные по эффективности, относящиеся к амбулаторным визитам и применению антибиотиков, для субъектов, которым вводили нирсевимаб, по сравнению с плацебо. † означает, что оценивали на основе регрессии Пуассона с \log времени последующего наблюдения в качестве компенсирующей переменной; ‡ означает, что рассчитывали как $100 \times$ общее количество явлений/общее

время последующего наблюдения (5 месяцев); CI означает доверительный интервал; RRR означает снижение относительного риска.

[29] На **фиг. 11А** показаны уровни нейтрализующих RSV антител и их кратность повышения по сравнению с исходным уровнем после иммунизации нирсевимабом или плацебо в фазе IIb. CI означает доверительный интервал; LLOQ означает нижний предел количественного определения; RSV означает респираторно-синцитиальный вирус; RSV+ означает подтвержденный положительный результат в отношении инфекции, вызываемой RSV; RSV- означает отсутствие подтвержденной инфекции, вызываемой RSV, или что тестирование не осуществляли.

[30] На **фиг. 11В** показаны уровни нейтрализующих RSV антител и их кратное повышение по сравнению с исходным уровнем после иммунизации нирсевимабом или плацебо в фазе III (MELODY). CI означает доверительный интервал; LLOQ означает нижний предел количественного определения; RSV означает респираторно-синцитиальный вирус; RSV+ означает подтвержденный положительный результат в отношении инфекции, вызываемой RSV; RSV- означает отсутствие подтвержденной инфекции, вызываемой RSV, или что тестирование не осуществляли.

[31] На **фиг. 12А** показано среднее геометрическое значение кратности повышения (GMFR) уровней нейтрализующих RSV антител по сравнению с исходным уровнем до дня 361 после иммунизации нирсевимабом или плацебо в фазе IIb. CI означает доверительный интервал; с RSV означает с подтвержденной инфекцией, вызываемой RSV; без RSV означает без подтвержденной инфекции, вызываемой RSV.

[32] На **фиг. 12В** показано среднее геометрическое значение кратности повышения (GMFR) уровней нейтрализующих RSV антител по сравнению с исходным уровнем до дня 361 после иммунизации нирсевимабом или плацебо в фазе III (MELODY). CI означает доверительный интервал; RSV означает респираторно-синцитиальный вирус; с RSV означает с подтвержденной инфекцией, вызываемой RSV; без RSV означает без подтвержденной инфекции, вызываемой RSV.

[33] На **фиг. 13А** показаны исходные уровни нейтрализующих RSV антител для пациентов в испытаниях фазы IIb и фазы III (MELODY). CI означает доверительный интервал; GMC означает среднюю геометрическую концентрацию; NH означает Северное полушарие; SH означает Южное полушарие; LLOQ означает нижний предел количественного определения.

[34] На **фиг. 13В** сравниваются исходные уровни нейтрализующих RSV антител в возрастных группах в испытаниях фазы IIb и фазы III (MELODY). CI означает

доверительный интервал; GMC означает среднюю геометрическую концентрацию; LLOQ означает нижний предел количественного определения.

[35] На **фиг. 14** показан объединенный анализ эффективности нирсевимаба в снижении LRTI, вызываемой RSV, в исследованиях MELODY фазы IIb (исследование 3) и фазы III. CI означает доверительный интервал; LRTI означает инфекцию нижнего респираторного тракта; MA означает "требующий медицинского вмешательства"; RRR означает снижение относительного риска; RSV означает респираторно-синцитиальный вирус; wkGA означает гестационный возраст в неделях.

[36] На **фиг. 15A** показаны оценки Каплана-Мейера в отношении времени до первого случая LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, по результатам исследования по квартильному интервалу воздействия. MA RSV LRTI означает инфекцию нижнего респираторного тракта, вызываемую RSV, требующую медицинского вмешательства; Q означает квартиль.

[37] На **фиг. 15B** показан форест-график прогностических факторов в объединенной окончательной модели воздействие-ответ по квартильному интервалу воздействия до дня 151. AUC означает площадь под кривой зависимости концентрации от времени; CI означает доверительный интервал; HR означает соотношение рисков.

[38] На **фиг. 16** показана частота возникновения LRTI различных степеней тяжести, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, в течение 150 дней после введения дозы (популяция ITT) для всех субъектов в испытании MELODY. Популяция ITT означает всех младенцев, которые прошли рандомизацию; MA RSV LRTI означает инфекцию нижнего респираторного тракта, вызываемую RSV, требующую медицинского вмешательства; CI означает доверительный интервал.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[39] Настоящее изобретение предусматривает профилактику инфекций, вызываемых RSV, с помощью нирсевимаба с использованием однократной дозы за сезон, где дозу можно вводить за пределами сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления посредством способов профилактики, описанных в данном документе, предупреждают RSV-ассоциированную LRTI. В некоторых вариантах осуществления посредством способов профилактики, описанных в данном документе, предупреждают RSV-ассоциированную госпитализацию. Эти способы можно применять для осуществления пассивной иммунизации всех младенцев, вступающих в их первый сезон RSV, и детей с высоким риском развития инфекций, вызываемых RSV (например, детей с CLD или CHD), вступающих в их первый или второй сезон RSV. Способы по настоящему

изобретению могут обеспечить экономически эффективную возможность защиты всех младенцев от заболевания, вызываемого RSV, посредством введения дозы один раз за сезон RSV или перед сезоном RSV, которая эффективно смягчает или предупреждает инфекцию, вызываемую RSV, в течение пяти или более (например, шести, семи, восьми, девяти, десяти) месяцев.

[40] В настоящем изобретении идентифицирована неожиданно длительная продолжительность защитных эффектов от лечения нирсевимабом, которые могут сохраняться дольше продолжительности сезона RSV (обычно пять месяцев в определенных географических областях, но потенциально дольше в других, например, более тропических регионах). Неожиданно было показано, что профилактические защитные эффекты доз нирсевимаба, вводимых в соответствии со способами согласно данному документу, сохраняются дольше 150 дней после введения дозы, например, не более чем по меньшей мере восемь месяцев по сравнению с плацебо. Вследствие этого неожиданного преимущества авторы настоящего изобретения обнаружили, что однократную дозу нирсевимаба можно использовать для обеспечения защиты (например, от LRTI или госпитализации, ассоциированной с RSV) в течение более чем пятимесячного сезона RSV (типичная продолжительность сезона RSV в умеренном климате), и что она может обеспечивать защиту в течение даже более длительного сезона, как это наблюдается в некоторых тропических климатических условиях, например, в течение по меньшей мере восьми месяцев или в течение двенадцати месяцев. На основе этого неожиданного периода защиты авторы настоящего изобретения определили, что дозу нирсевимаба можно вводить до старта сезона (например, за несколько недель или месяцев), что дает возможность более эффективно охватить больший процент подходящих пациентов и/или обеспечить защиту в течение всего сезона RSV в регионе с более длительным сезоном (например, в тропическом или субтропическом климате). Таким образом, однократную дозу средства лечения на основе нирсевимаба можно вводить до (т. е. за по меньшей мере две, три или более недель до) старта сезона RSV, независимо от продолжительности местного сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления однократную дозу нирсевимаба можно вводить в течение одного, двух, трех или более месяцев до старта сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления однократную дозу средства лечения на основе нирсевимаба можно вводить в любое время года, как в сезон RSV, так и за его пределами.

[41] Начало и окончание сезона RSV могут быть определены профессионалами в области здравоохранения и эпидемиологами для каждого географического региона, например, среди других способов наблюдения, по историческим тенденциям, известным

квалифицированному практикующему врачу, или путем оценки отчетов по проценту пациентов с положительным результатом тестирования в отношении RSV. Типичный сезон RSV в умеренном климате длится не более чем приблизительно пять месяцев (например, три, четыре или пять месяцев). В некоторых обстоятельствах сезон RSV может быть более длительным (например, продолжительностью приблизительно шесть, семь, восемь или более месяцев) вследствие местного климата или тенденций местных эпидемиологов. В некоторых обстоятельствах продолжительность сезона RSV может быть изменена вследствие перерыва, вызванного различными факторами, такими как гигиена и изменения в социальном поведении, например, вследствие дезинфекции рук, ношения масок и социального дистанцирования, например, как это произошло во время пандемии COVID-19. Как в Северном полушарии, так и в Южном полушарии сезон RSV обычно стартует в осенний период (осенью) и заканчивается весной. В Соединенных Штатах Центры контроля и предупреждения заболеваний анализируют данные об активности RSV на национальном, региональном и государственном уровнях, собранные системой надзора, называемой Национальной системой надзора за респираторными и кишечными вирусами (NREVSS). В Европе Европейский центр предупреждения и контроля заболеваний (ECDC) анализирует вирусологические данные посредством Европейской системы надзора (TESSy). Как правило, начало сезона RSV в Соединенных Штатах находится в диапазоне от середины сентября до середины ноября с пиком сезона, находящимся в диапазоне от конца декабря до середины февраля, и смещение сезона находится в диапазоне от середины апреля до середины мая во всех десяти регионах Министерства здравоохранения и социальных служб США (HHS), за исключением Флориды. Флорида характеризуется более ранним началом сезона RSV и большей продолжительностью, чем в большинстве регионов страны. На большей части Южного полушария сезоны RSV обычно имеют место с мая до сентября. В тропическом или полутропическом климате сезоны RSV часто ассоциированы с сезоном дождей.

[42] Способность схемы профилактики RSV защищать наибольшее количество субъектов от заболевания зависит, в частности, от сроков профилактического введения по сравнению со стартом сезона RSV. Начало сезона RSV может зависеть от множества факторов, включая географию и климат. Таким образом, начало сезона RSV часто определяется уровнем положительных результатов тестов на RSV на местном, государственном, региональном или национальном уровне. Как используется в данном документе, "положительный результат теста на RSV" указывает на то, что у субъекта имеется инфекция, вызываемая RSV.

[43] Инфекцию, вызываемую RSV (например, положительный результат теста на RSV), можно определить посредством диагностических способов, известных из уровня техники. См., например, Midgley et. al., Determining the Seasonality of Respiratory Syncytial Virus in the United States: The Impact of Increased Molecular Testing. J Infect Dis. 2017, Aug 1. В некоторых вариантах осуществления тест на RSV можно проводить на образце из верхнего респираторного тракта. В некоторых вариантах осуществления тест на RSV можно проводить на образце из нижнего респираторного тракта. В некоторых вариантах осуществления инфекцию, вызываемую RSV, определяют посредством способа на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР). В некоторых вариантах осуществления инфекцию, вызываемую RSV, определяют посредством способа с применением антигенов. В некоторых вариантах осуществления инфекцию, вызываемую RSV, определяют посредством выделения вируса с помощью культуры. В некоторых вариантах осуществления инфекцию, вызываемую RSV, определяют посредством серологического анализа.

[44] В некоторых вариантах осуществления начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых процент положительных результатов тестов на RSV превышает пороговый уровень. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень составляет 3-13%, например, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12% или 13%.

[45] В некоторых вариантах осуществления начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых процент положительных результатов ПЦР-тестов на RSV превышает пороговый уровень. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов ПЦР-тестов составляет 3-13%, например, 3%, 5%, 7%, 10% или 13%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов ПЦР-тестов составляет 3%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов ПЦР-тестов составляет 5%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов ПЦР-тестов составляет 7%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов ПЦР-тестов составляет 10%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов ПЦР-тестов составляет 13%.

[46] В некоторых вариантах осуществления начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых процент положительных результатов тестов на антигены RSV превышает пороговый уровень. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов тестов на

антигены составляет 3-13%, например, 3%, 5%, 7%, 10% или 13%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов тестов на антигены составляет 3%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов тестов на антигены составляет 5%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов тестов на антигены составляет 7%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов тестов на антигены составляет 10%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов тестов на антигены составляет 13%.

[47] Из уровня техники известны дополнительные способы нормализации для измерения пороговых уровней положительных результатов (например, модель движущейся эпидемии (MEM), ретроспективный уклон 10 (RS10), 10-кратный исходный уровень (10FB)). В некоторых вариантах осуществления используется скользящее среднее значение уровня еженедельных положительных результатов тестов. В некоторых вариантах осуществления используется пятинедельное скользящее среднее значение уровня еженедельных положительных результатов тестов. В некоторых вариантах осуществления скользящее среднее значение нормализуют по сезонному пику из 1000 положительных результатов тестов на RSV. В некоторых вариантах осуществления началом сезона RSV является вторая из двух последовательных недель, когда нормализованное пятинедельное скользящее среднее значение уровня между последующими неделями увеличивается на по меньшей мере 10 нормализованных положительных результатов тестов на RSV в неделю, при условии, что предыдущая неделя также соответствовала этому пороговому уровню. В некоторых вариантах осуществления четырехнедельное скользящее среднее значение уровня определяют как среднее количество положительных результатов тестов за предыдущие две недели, текущую неделю и следующую неделю. В некоторых вариантах осуществления начало сезона RSV определяют по четырехнедельному скользящему среднему значению уровня по сравнению с предсезонным исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления предсезонный исходный уровень определяют как четырехнедельное скользящее среднее значение уровня на неделе 29. В некоторых вариантах осуществления начало сезона RSV определяют как первую из двух последовательных недель, когда четырехнедельное скользящее среднее значение уровня положительных результатов тестов на RSV в от приблизительно 8 раз до приблизительно 13 раз больше, чем четырехнедельное скользящее среднее значение уровня на предсезонном исходном уровне.

[48] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, где начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых средний процент положительных результатов тестов на RSV за двухнедельный период превышает пороговый уровень на величину, находящуюся в диапазоне 3-13%. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, где начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых средний процент положительных результатов тестов на RSV за двухнедельный период превышает 3%. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, где начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых средний процент положительных результатов тестов на RSV за двухнедельный период превышает 5%. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, где начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых средний процент положительных результатов тестов на RSV за двухнедельный период превышает 7%. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, где начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых средний процент положительных результатов тестов на RSV за двухнедельный период превышает 10%. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, где начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых средний процент положительных результатов тестов на RSV за двухнедельный период превышает 13%. В любом из вариантов осуществления в данном абзаце процент положительных результатов тестов на RSV можно определить посредством ПЦР-теста. В любом из вариантов осуществления в данном абзаце процент положительных результатов тестов на RSV можно определить посредством теста на антигены. В некоторых вариантах осуществления тест на антигены включает прямую иммунофлуоресценцию. В некоторых вариантах осуществления тест на антигены представляет собой быстрый тест для выявления антигенов, например, ID NOW™ RSV, Directigen™ RSV, Directigen™ EZ RSV, BinaxNOW™ RSV, BD Veritor™ RSV, Sofia® RSV.

[49] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, где начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых средний процент положительных результатов теста на PCR за двухнедельный период превышает пороговый уровень,

например, 3%. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, где начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых средний процент положительных результатов теста на антигены за двухнедельный период превышает 10%. В любом из вариантов осуществления в данном абзаце процент положительных результатов тестов на RSV можно определить посредством теста на антигены.

[50] Как используется в данном документе, введение нирсевимаба субъекту "до" начала сезона RSV означает введение нирсевимаба субъекту за по меньшей мере две недели до начала сезона RSV, например, как определено в соответствии со способом, описанным в данном документе или известным из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, получает нирсевимаб за приблизительно две недели до начала сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, получает нирсевимаб за приблизительно три недели до начала сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, получает нирсевимаб за приблизительно четыре недели до начала сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, получает нирсевимаб за приблизительно 1 месяц до начала сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, получает нирсевимаб за приблизительно 2 месяца до начала сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, получает нирсевимаб за приблизительно 3 месяца до начала сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, получает нирсевимаб за приблизительно 4 месяца до начала сезона RSV. Таким образом, субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, может получать нирсевимаб за от приблизительно 4 месяцев до 2 недель до начала сезона RSV.

[51] В некоторых вариантах осуществления начало сезона RSV прогнозируют в соответствии с периодом после окончания последнего сезона RSV (например, через приблизительно 16-28 недель после окончания последнего сезона RSV), например, как определено по уровню положительных результатов (например, как измерено посредством ПЦР), снижающемуся ниже 3-10%, например, 3%. В некоторых вариантах осуществления прогнозируется, что следующий сезон RSV начнется через приблизительно 16 недель после окончания последнего сезона RSV.

сезона RSV, получает нирсевимаб через приблизительно 27 недель после окончания последнего сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба после окончания последнего сезона RSV, получает нирсевимаб через приблизительно 28 недель после окончания последнего сезона RSV.

[53] В некоторых вариантах осуществления окончание сезона RSV определяют по первой неделе, в течение которой средний процент положительных результатов тестов на RSV за однонедельный период находится ниже порогового уровня. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень составляет 3-13%, например, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12% или 13%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень еженедельных положительных результатов ПЦР-тестов составляет 3%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень еженедельных положительных результатов ПЦР-тестов составляет 5%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень еженедельных положительных результатов ПЦР-тестов составляет 7%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень еженедельных положительных результатов ПЦР-тестов составляет 10%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень еженедельных положительных результатов ПЦР-тестов составляет 13%.

[54] В некоторых вариантах осуществления окончание сезона RSV определяют по первой неделе, в течение которой средний процент положительных результатов ПЦР-тестов на RSV за однонедельный период находится ниже порогового уровня. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень составляет от 3% до 13%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов ПЦР-тестов составляет 3%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов ПЦР-тестов составляет 5%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов ПЦР-тестов составляет 7%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов ПЦР-тестов составляет 10%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов ПЦР-тестов составляет 13%.

[55] В некоторых вариантах осуществления окончание сезона RSV определяют по первой неделе, в течение которой средний процент положительных результатов тестов на антигены RSV за однонедельный период находится ниже порогового уровня. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов тестов на антигены составляет 3%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов тестов на антигены составляет 5%. В некоторых вариантах

осуществления пороговый уровень положительных результатов тестов на антигены составляет 7%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов тестов на антигены составляет 10%. В некоторых вариантах осуществления пороговый уровень положительных результатов тестов на антигены составляет 13%.

[56] Из уровня техники известны дополнительные способы определения окончания сезона RSV (ретроспективный уклон 10 (RS10), 10-кратный исходный уровень (10FB)). В некоторых вариантах осуществления используется скользящее среднее значение уровня еженедельных положительных результатов тестов. В некоторых вариантах осуществления используется пятинедельное скользящее среднее значение уровня еженедельных положительных результатов тестов. В некоторых вариантах осуществления скользящее среднее значение нормализуют по сезонному пику из 1000 положительных результатов тестов на RSV. В некоторых вариантах осуществления окончание сезона RSV является последней неделей, когда нормализованное пятинедельное скользящее среднее значение превышает повышение, составляющее 10 нормализованных положительных результатов тестов на RSV в неделю. В некоторых вариантах осуществления четырехнедельное скользящее среднее значение уровня определяют как среднее количество положительных результатов тестов за предыдущие две недели, текущую неделю и следующую неделю. В некоторых вариантах осуществления окончание сезона RSV определяют по четырехнедельному скользящему среднему значению уровня по сравнению с предсезонным исходным уровнем. В некоторых вариантах осуществления предсезонный исходный уровень определяют как четырехнедельное скользящее среднее значение уровня на неделе 29. В некоторых вариантах осуществления окончание сезона RSV определяют как последнюю неделю, когда четырехнедельное скользящее среднее значение уровня положительных результатов тестов на RSV в от приблизительно 8 раз до приблизительно 13 раз больше, чем четырехнедельное скользящее среднее значение на предсезонном исходном уровне.

[57] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба после окончания последнего сезона RSV в прогнозируемое время до начала следующего сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба до начала следующего сезона RSV, где следующий сезон RSV определяют по фиксированному периоду времени после окончания последнего сезона RSV, где окончание последнего сезона RSV определяют по первой неделе, в течение которой средний процент положительных результатов тестов на RSV за однедельный период находится ниже порогового уровня. В некоторых вариантах

осуществления пороговый уровень составляет 3-13%, например, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12% или 13%. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба до начала следующего сезона RSV, где начало следующего сезона RSV определяют по окончанию последнего сезона RSV, где окончанием последнего сезона RSV является первая неделя, в течение которой средний процент положительных результатов ПЦР-тестов за однонедельный период ниже 3%. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба до начала следующего сезона RSV, где начало следующего сезона RSV определяют по окончанию последнего сезона RSV, где окончанием последнего сезона RSV является первая неделя, в течение которой средний процент положительных результатов тестов на антигены за однонедельный период ниже 10%. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно одну неделю после окончания последнего сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно две недели после окончания последнего сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно три недели после окончания последнего сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно четыре недели после окончания последнего сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно 1 месяц после окончания последнего сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно 2 месяца после окончания последнего сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно 3 месяца после окончания последнего сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно 4 месяца после окончания последнего сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно 5 месяцев после окончания последнего сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно 6 месяцев после окончания последнего сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно 7 месяцев после окончания последнего сезона RSV.

[58] В некоторых вариантах осуществления начало сезона RSV определяют по метеорологическому сезону. Метеорологический сезон зависит от регионального

температурного цикла. Например, в Северном полушарии метеорологический осенний период (осень) включает сентябрь, октябрь и ноябрь, а метеорологическая весна включает март, апрель и май. В Южном полушарии метеорологический осенний период (осень) включает март, апрель и май, а метеорологическая весна включает сентябрь, октябрь и ноябрь. В некоторых вариантах осуществления начало сезона RSV приходится на осенний период (осень). В некоторых вариантах осуществления окончания сезона RSV определяют по метеорологическому сезону. В некоторых вариантах осуществления окончания сезона RSV приходится на весну. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят нирсевимаб после окончания сезона RSV или до старта следующего сезона RSV, что определяют по метеорологическому сезону. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят нирсевимаб весной. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят нирсевимаб поздней весной. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят нирсевимаб летом или в ранний осенний период (осенью).

[59] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, где начало сезона RSV прогнозируется местным, государственным, региональным или национальным органом здравоохранения (например, ECDC, CDC). В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба после окончания последнего сезона RSV, где окончание сезона RSV объявляется местным, государственным, региональным или национальным органом здравоохранения.

[60] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, где начало сезона RSV прогнозируют с помощью NREVSS. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба после окончания последнего сезона RSV, где окончание сезона RSV объявляется NREVSS.

[61] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, где начало сезона RSV прогнозируют с помощью TESSy. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба после окончания последнего сезона RSV, где окончание сезона RSV объявляется TESSy.

[62] Как используется в данном документе, "уровень положительных результатов" означает процент положительных результатов тестов на RSV за определенный период времени. Как используется в данном документе, "статус RSV" или "статус явления" относится к результату теста на RSV у субъекта. Как используется в данном документе,

"положительный тест на RSV" означает, что у субъекта имеется инфекция, вызываемая RSV.

[63] Как используется в данном документе, "заболевание, вызываемое RSV, серьезной степени" или "инфекция, вызываемая RSV, серьезной степени" включает инфекцию нижнего респираторного тракта, вызванную инфекцией, вызываемой RSV (LRTI, вызываемая RSV), или RSV-ассоциированную госпитализацию. В некоторых вариантах осуществления LRTI, вызываемая RSV, характеризуется как бронхолит или пневмония. Как используется в данном документе, термин "RSV серьезной степени" является взаимозаменяемым с "RSV тяжелой степени", а термин "RSV очень серьезной степени" является взаимозаменяемым с "RSV очень тяжелой степени".

[64] В некоторых вариантах осуществления "инфекция, вызываемая RSV, тяжелой степени" характеризуется по меньшей мере одним из следующих признаков: повышение частоты дыхания (60 вдохов/мин или больше в случае детей в возрасте менее 2 месяцев; 50 вдохов/мин или больше в случае детей в возрасте от 2 месяцев до 6 месяцев, 40 вдохов/мин или больше в возрасте от 6 месяцев до 24 месяцев); гипоксемия в комнатном воздухе (уровень O₂ менее 95% на высоте 1800 м или меньше; уровень O₂ менее 92% на высоте более 1800 м); впервые выявленное апноэ; ретракции; кряхтение; раздувание крыльев носа; острая гипоксическая или дыхательная недостаточность; обезвоживание вследствие респираторного дистресса, требующее внутривенной гидратации; межреберные, подреберные или наджелудочковые ретракции. В некоторых вариантах осуществления инфекция, вызываемая RSV, тяжелой степени характеризуется госпитализацией вследствие LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства.

[65] Как используется в данном документе, "инфекция, вызываемая RSV, очень тяжелой степени" характеризуется госпитализацией вследствие LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства и требующей дополнительного кислорода и/или внутривенного введения жидкостей. В некоторых вариантах осуществления "инфекция, вызываемая RSV, очень тяжелой степени" характеризуется насыщением кислородом (SaO₂), составляющим менее 90%.

[66] Как используется в данном документе, термины "предупреждение", "защита" и "обеспечение защиты" используются взаимозаменяемо. В некоторых вариантах осуществления защита от RSV означает подавление или смягчение заболевания, вызываемого RSV. Как используется в данном документе, термин "подавление" включает как частичное, так и полное подавление, например, включая снижение интенсивности одного или нескольких симптомов заболевания, вызываемого RSV, и/или снижение риска

развития заболевания, вызываемого RSV. В некоторых вариантах осуществления защита от RSV означает снижение степени симптомов, вызванных инфекцией, вызываемой RSV. В некоторых вариантах осуществления обеспечение защиты означает подавление или смягчение проявления инфекции нижнего респираторного тракта, вызванной инфекцией, вызываемой RSV (RSV-ассоциированной LRTI, в частности RSV-ассоциированной LRTI, требующей медицинского вмешательства). В некоторых вариантах осуществления обеспечение защиты означает подавление или смягчение последствий RSV-ассоциированной госпитализации. В некоторых вариантах осуществления обеспечение защиты означает подавление или смягчение контракции, вызванной заболеванием, вызываемым RSV (например, LRTI, вызываемой RSV). В некоторых вариантах осуществления защита означает подавление или смягчение проявления инфекции, вызываемой RSV, тяжелой степени (например, LRTI, вызываемой RSV, тяжелой степени, в частности LRTI, вызываемой RSV, тяжелой степени, требующей медицинского вмешательства). В некоторых вариантах осуществления защита означает подавление или смягчение проявления инфекции, вызываемой RSV, очень тяжелой степени (например, LRTI, вызываемой RSV, очень тяжелой степени, в частности LRTI, вызываемой RSV, очень тяжелой степени, требующей медицинского вмешательства). В некоторых вариантах осуществления защита означает снижение риска развития заболевания, вызываемого RSV. В некоторых вариантах осуществления защита означает снижение риска развития инфекции нижнего респираторного тракта, вызванной инфекцией, вызываемой RSV (RSV-ассоциированной LRTI, в частности RSV-ассоциированной LRTI, требующей медицинского вмешательства). В некоторых вариантах осуществления защита означает снижение риска RSV-ассоциированной госпитализации. В некоторых вариантах осуществления защита означает снижение риска развития контракции, вызываемой RSV. В некоторых вариантах осуществления защита означает снижение риска заражения RSV, вызывающим заболевание тяжелой степени (например, LRTI, вызываемой RSV, тяжелой степени, в частности LRTI, вызываемой RSV, тяжелой степени, требующей медицинского вмешательства). В некоторых вариантах осуществления защита означает снижение риска заражения RSV, вызывающим заболевание очень тяжелой степени (например, LRTI, вызываемой RSV, очень тяжелой степени, в частности LRTI, вызываемой RSV, очень тяжелой степени, требующей медицинского вмешательства).

[67] В некоторых вариантах осуществления защита означает снижение риска развития LRTI, вызываемой любой причиной, в частности LRTI, вызываемой любой причиной, требующей медицинского вмешательства. В некоторых вариантах

осуществления защита означает снижение риска госпитализаций вследствие LRTI, вызываемой любой причиной.

[68] Защиту можно понимать как относящуюся к субъекту, которому не вводили нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления защита от RSV означает подавление или смягчение проявления заболевания, вызываемого RSV, по сравнению с субъектом, которому не вводили нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления защита от RSV означает подавление или смягчение проявления инфекции нижнего респираторного тракта, вызванной инфекцией, вызываемой RSV (RSV-ассоциированной LRTI, в частности RSV-ассоциированной LRTI, требующей медицинского вмешательства), по сравнению с субъектом, которому не вводили нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления защита от RSV означает подавление или смягчение последствий RSV-ассоциированной госпитализации по сравнению с субъектом, которому не вводили нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления защита от RSV означает подавление или смягчение контракции, вызываемой RSV, по сравнению с субъектом, которому не вводили нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления защита от RSV означает подавление или смягчение заражения RSV, вызывающим заболевание тяжелой степени (например, LRTI, вызываемой RSV, тяжелой степени, в частности LRTI, вызываемой RSV, тяжелой степени, требующей медицинского вмешательства), по сравнению с субъектом, которому не вводили нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления защита от RSV означает подавление или смягчение инфекции, вызываемой RSV, очень тяжелой степени (например, LRTI, вызываемой RSV, очень тяжелой степени, в частности LRTI, вызываемой RSV, очень тяжелой степени, требующей медицинского вмешательства), по сравнению с субъектом, которому не вводили нирсевимаб.

[69] В некоторых вариантах осуществления защита от RSV означает снижение риска развития заболевания, вызываемого RSV, по сравнению с субъектом, которому не вводили нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления защита от RSV означает снижение риска развития инфекции нижнего респираторного тракта, вызванной инфекцией, вызываемой RSV (RSV-ассоциированной LRTI, в частности RSV-ассоциированной LRTI, требующей медицинского вмешательства), по сравнению с субъектом, которому не вводили нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления защита от RSV означает снижение риска RSV-ассоциированной госпитализации по сравнению с субъектом, которому не вводили нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления защита от RSV означает снижение риска развития контракции, вызываемой RSV, по сравнению с субъектом, которому не вводили нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления защита от RSV означает снижение риска заражения

RSV, вызывающим заболевание тяжелой степени (например, LRTI, вызываемой RSV, тяжелой степени, в частности LRTI, вызываемой RSV, тяжелой степени, требующей медицинского вмешательства), по сравнению с субъектом, которому не вводили нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления защита от RSV означает снижение риска развития инфекции, вызываемой RSV, очень тяжелой степени (например, LRTI, вызываемой RSV, очень тяжелой степени, в частности LRTI, вызываемой RSV, очень тяжелой степени, требующей медицинского вмешательства), по сравнению с субъектом, которому не вводили нирсевимаб.

[70] Как используется в данном документе, термины "иммунизированный" или "иммунизация" по отношению к введению нирсевимаба охватывают пассивную иммунизацию.

[71] Как используется в данном документе, термины "RSV-ассоциированная LRTI", "LRTI с подтвержденным RSV" и "LRTI, вызываемая RSV" используются взаимозаменяемо. В некоторых вариантах осуществления LRTI, вызываемая RSV, представляет собой LRTI, вызываемую RSV, требующую медицинского вмешательства (MA LRTI, вызываемую RSV, или MALRTI, вызываемую RSV).

[72] Как используется в данном документе, заболевание нижнего респираторного тракта, вызываемое RSV (LRTD, вызываемое RSV), является синонимом LRTI, вызываемой RSV. Аналогично, LRTD, вызываемое RSV, требующее медицинского вмешательства, является синонимом LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства. LRTD и LRTI не обязательно являются синонимами вне контекста инфекции, вызываемой RSV.

[73] Как используется в данном документе, термины "LRTI, вызываемая любой причиной" и "LRTI, вызываемая любой причиной, требующая медицинского вмешательства" относятся ко всем случаям LRTI или LRTI, требующей медицинского вмешательства, соответственно и включают без ограничения LRTI, вызываемую RSV (в случае LRTI, вызываемой любой причиной), или MA LRTI, вызываемую RSV (в случае MA LRTI, вызываемой любой причиной). Как используется в данном документе, термин "респираторная болезнь, вызываемая любой причиной" охватывает любой случай респираторной болезни, включая без ограничения респираторную болезнь, вызванную инфекцией, вызываемой RSV. Как используется в данном документе, "госпитализация вследствие LRTI, вызываемой любой причиной" охватывает любую госпитализацию вследствие LRTI, включая без ограничения госпитализацию вследствие LRTI, вызываемой RSV.

[74] Как используется в данном документе, временная точка "за пределами сезона RSV" относится к временной точке, которая не находится в пределах сезона RSV, включая первые две недели (т. е. две последовательные недели), в течение которых процент положительных результатов превышает установленный пороговый уровень для определения начала сезона. В некоторых вариантах осуществления время за пределами сезона RSV представляет собой время, составляющее более чем приблизительно две, три или четыре недели или более чем приблизительно один, два, три, четыре, пять, шесть или семь месяцев до установления сезона RSV. Как используется в данном документе, "начало" по отношению к сезону RSV означает "старт" или "установление" сезона, поскольку эти термины используются в данном документе взаимозаменяемо. В некоторых вариантах осуществления начало сезона RSV определяют по двухнедельному периоду, например, когда процент положительных результатов превышает пороговый уровень. В некоторых вариантах осуществления начало сезона RSV определяется датой старта. Как используется в данном документе, "сезон RSV" может относиться к сезону RSV-A, RSV-B или обоим.

[75] Как используется в данном документе, термины "субтропический" и "полутропический" используются взаимозаменяемо.

[76] Как используется в данном документе, "субъект-младенец" представляет собой субъекта-человека в возрасте одного года (12 месяцев) или младше. Как используется в данном документе, субъект "детского возраста" представляет собой субъекта-человека, который является ребенком, который старше одного года. В некоторых вариантах осуществления субъект детского возраста представляет собой субъекта-человека, который старше одного года (12 месяцев) и не более или включительно 24 месяцев.

[77] Как используется в данном документе, термины в единственном числе включают форму во множественном числе, если в контексте явно не указано иное.

[78] Фраза "и/или", используемая в данном документе, означает "либо один, либо оба" из элементов, соединенных таким образом, т. е. элементов, которые совместно присутствуют в некоторых случаях и раздельно присутствуют в других случаях. Таким образом, в качестве неограничивающего примера "А и/или В" при использовании в сочетании с открытой формулировкой, такой как "содержащий", может относиться в некоторых вариантах осуществления только к А (необязательно включая элементы, отличные от В); в других вариантах осуществления только к В (необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одних вариантах осуществления как к А, так и к В (необязательно включая другие элементы), и т. д.

[79] Как используется в данном документе, "по меньшей мере один" означает один или несколько элементов в перечне элементов, но не обязательно включает по меньшей мере один из каждого и всех элементов, специально перечисленных в перечне элементов, и не исключает каких-либо комбинаций элементов в перечне элементов. Это определение также допускает, что элементы могут необязательно присутствовать помимо элементов, конкретно идентифицированных в пределах перечня элементов, к которым относится фраза "по меньшей мере один", независимо от того, связаны они или не связаны с теми элементами, которые конкретно идентифицированы. Таким образом, в качестве неограничивающего примера "по меньшей мере один из А и В" (или, что эквивалентно, "по меньшей мере один из А или В" или, что эквивалентно, "по меньшей мере один из А и/или В") может относиться в одном варианте осуществления к по меньшей мере одному, необязательно включая более чем один А без В (и необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления к по меньшей мере одному, необязательно включая более чем один В без А (и необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления к по меньшей мере одному, необязательно включая более чем один А, и к по меньшей мере одному, необязательно включая более чем один В (и необязательно включая другие элементы), и т. д.

[80] Если число приводится либо отдельно, либо как часть числового диапазона, следует понимать, что числовое значение может варьироваться выше и ниже заявленного значения за счет дисперсии, которая является подходящей для описанного значения, как подтверждено специалистом в данной области. Как используется в данном документе, термины "примерно" или "приблизительно" применительно к одному или нескольким представляющим интерес значениям относятся к значению, которое является сходным с указанным эталонным значением. В определенных вариантах осуществления термин относится к диапазону значений, которые находятся в пределах 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше в любую сторону (большую или меньшую) от указанного эталонного значения, если не указано иное или иное не очевидно из контекста. Как используется в данном документе, термин "примерно" или "приблизительно" применительно к количеству недель означает +/- 3 дня. Как используется в данном документе, термин "примерно" или "приблизительно" применительно к количеству месяцев означает +/- 2 недели.

[81] Также если согласно контексту не требуется иное, выражения в единственном числе будут включать формы множественного числа, и выражения во множественном числе будут включать форму единственного числа. На всем протяжении настоящего описания и вариантов осуществления слова "иметь" и "содержать" или их вариации, такие

как "имеет", "имеющий", "содержит" или "содержащий", будут пониматься как подразумевающие включение указанного целого числа или группы целых чисел, но не исключение любого другого целого числа или группы целых чисел. Хотя в данном документе приведены ссылки на ряд документов, эти ссылки не означают признания того, что любой из этих документов составляет часть общеизвестных знаний в данной области. Все публикации и другие литературные источники, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте.

I. Нирсевимаб и фармацевтические композиции на его основе

[82] В различных вариантах осуществления антитело, вводимое в соответствии со способами и вариантами применения, раскрытыми в данном документе, представляет собой нирсевимаб. Нирсевимаб (также известный как MEDI8897) представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (mAb), представляющее собой иммуноглобулин G₁-каппа (IgG₁κ), направленное против конформации F-белка RSV до слияния. См., например, патент США 10689437, который настоящим включен посредством ссылки во всей своей полноте. Антитело связывает обе субъединицы F1 и F2 F-белка в высококонсервативном эпитопе, блокируя F RSV в конформации до слияния, чтобы заблокировать слияние вируса с мембраной и его проникновение в клетку-хозяина. Тяжелая цепь нирсевимаба характеризуется следующими последовательностями с определяющими комплементарность областями (CDR), выделенными рамкой, и переменным доменом (V_H), выделенным курсивом:

```

QVQLVQSGAE VKKPGSSVMV SCQASGGLLE DYIINWVRQA PGQGPEWMGG
IIPVLGTVHY GPKFQGRVTI TADESTDTAY MELSSLRSED TAMYYCATET
ALVVSETYLP HYFDNWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA
LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS
SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF
LFPPKPKDTL YITREPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG
QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
KTTTPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
SLSPGK (SEQ ID NO:1)

```

В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб характеризуется последовательностью тяжелой цепи под SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб характеризуется последовательностью тяжелой цепи под SEQ ID NO: 1 без C-концевого

лизна (K456) (SEQ ID NO: 11). В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб предусматривает смесь антител, содержащих последовательность тяжелой цепи под SEQ ID NO: 1, и антител, содержащих последовательность тяжелой цепи под SEQ ID NO: 11. В приведенной выше последовательности аминокислотная последовательность V_H представлена под SEQ ID NO: 2, и аминокислотные последовательности CDR тяжелой цепи (HCDR) представлены под SEQ ID NO: 3-5 соответственно. Тяжелая цепь содержит тройную аминокислотную замену ("YTE"), показанную выше подчеркиванием и жирным шрифтом. Эта тройная мутация YTE (M252Y/S254T/T256E; нумерация согласно EU) была создана относительно IgG1 человека дикого типа в области кристаллизуемого фрагмента (Fc). Хотя тяжелая цепь нирсевимаба содержит тройную аминокислотную замену ("YTE"), которая, как было показано, увеличивает период полужизни антител на несколько недель, увеличение продолжительности эффективности за последние пять месяцев было неожиданным.

[83] Легкая цепь нирсевимаба характеризуется следующими последовательностями с CDR, выделенными рамкой, и варибельным доменом (V_L), выделенным курсивом:

DIQMTQSPSS LSAAVGDRVIT **QASQDIV NYL***WYQQKPGKAPKLLIYV*
ASNLET*GVPS RFSGSGSGTD FSLTISSLQP EDVATYYC* **QQ YDNLPLT***FGG*
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 6)

В приведенных выше последовательностях аминокислотная последовательность V_L представлена под SEQ ID NO: 7, и аминокислотные последовательности CDR легкой цепи (LCDR) представлены под SEQ ID NO: 8-10 соответственно.

[84] Нирсевимаб нейтрализует RSV путем связывания конформации F-белка RSV до слияния в сайте, отличном от сайта, который связан паливизумабом. В доклинических исследованиях нирсевимаб был в более чем 150 раз более эффективным, чем паливизумаб *in vitro*, и в примерно 9 раз более эффективным, чем паливизумаб *in vivo* в модели хлопкового хомяка (Zhu *et al.*, *Sci Transl Med.* (2017) 9:eaaj.1928).

[85] Антитело получают субъекты, нуждающиеся в этом, в виде фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или вспомогательное вещество, составленные для внутримышечной инъекции. В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой стерильный, не содержащий консервантов жидкий раствор,

содержащий буферное средство (например, гистидин), аминокислоту (например, аргинин или метионин), многоатомный спирт (например, сахарозу) и поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 80 или полисорбат 20). В дополнительных вариантах осуществления композиция содержит 100 мг/мл нирсевимаба, 30 мМ гистидина/гистидина-НСl, 80 мМ аргинина-НСl, 120 мМ сахарозы и 0,02-0,04% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0. Дополнительные варианты осуществления композиций, содержащих нирсевимаб, описаны в международной заявке № PCT/US2018/020264, которая настоящим включена посредством ссылки во всей своей полноте.

[86] В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции нирсевимаб присутствует в концентрации приблизительно 25 мг/мл или больше (например, от приблизительно 25 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл). В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции нирсевимаб присутствует в концентрации приблизительно 50 мг/мл или больше (например, от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл). В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции нирсевимаб присутствует в концентрации от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб присутствует в концентрации приблизительно 75 мг/мл или больше (например, от приблизительно 75 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл). В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб присутствует в концентрации приблизительно 100 мг/мл или больше. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб присутствует в концентрации от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 165 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб присутствует в концентрации приблизительно 100 мг/мл.

[87] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция характеризуется рН, находящимся в диапазоне от приблизительно рН 5,5 до приблизительно рН 6,5. В некоторых вариантах осуществления рН характеризуется диапазоном от приблизительно рН 5,7 до приблизительно рН 6,3. В некоторых вариантах осуществления рН характеризуется диапазоном от приблизительно рН 5,7 до приблизительно рН 6,1. В некоторых вариантах осуществления рН составляет приблизительно 5,8. В некоторых вариантах осуществления рН составляет приблизительно 6,0.

[88] В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции соль присутствует в концентрации от приблизительно 75 мМ до приблизительно 100 мМ. В некоторых вариантах осуществления соль присутствует в концентрации приблизительно

75 мМ или приблизительно 80 мМ. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой гидрохлорид аргинина, например, в концентрации от приблизительно 75 мМ до приблизительно 100 мМ, необязательно в концентрации приблизительно 80 мМ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции сахар (например, сахароза) присутствует в концентрации от приблизительно 100 мМ до приблизительно 140 мМ, необязательно в концентрации приблизительно 120 мМ.

[89] В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции композиция содержит один или несколько буферов. В некоторых вариантах осуществления буфер содержит гидрохлорид гистидина. В некоторых вариантах осуществления концентрация буфера составляет от приблизительно 10 мМ до приблизительно 50 мМ, необязательно приблизительно 30 мМ.

[90] В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции композиция содержит поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, включая, например, полисорбат-80. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в концентрации приблизительно 0,02-0,04% (вес/объем). В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в концентрации приблизительно 0,02%. В другом варианте осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в концентрации приблизительно 0,04%.

[91] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предусмотрена во флаконе с одной дозой или несколькими дозами. Каждая единичная доза может содержать 50, 100 или 200 мг нирсевимаба. В некоторых вариантах осуществления в случае контейнера с одной дозой (например, флакона, или предварительно заполненного инъектора, или шприца) контейнер содержит номинальный объем наполнения, составляющий 0,5 мл вышеупомянутой фармацевтической композиции с концентрацией 100 мг/мл. В других вариантах осуществления в случае контейнера с одной дозой (например, флакона, или предварительно заполненного инъектора, или шприца) контейнер содержит номинальный объем наполнения, составляющий 1 мл вышеупомянутой фармацевтической композиции с концентрацией 100 мг/мл. В случае контейнера с несколькими дозами контейнер может содержать номинальный объем наполнения, кратный 0,5 мл вышеупомянутой фармацевтической композиции с концентрацией 100 мг/мл. В других вариантах осуществления контейнер с несколькими дозами может содержать номинальный объем наполнения, кратный 0,5 мл и/или 1 мл вышеупомянутой фармацевтической композиции с концентрацией 100 мг/мл.

[92] В некоторых вариантах осуществления предусмотрены готовые изделия (например, наборы), содержащие контейнеры с одной дозой или контейнеры с несколькими дозами, содержащие фармацевтические композиции на основе нирсевимаба (например, вышеупомянутую композицию с концентрацией 100 мг/мл). В некоторых вариантах осуществления готовые изделия могут дополнительно содержать инструкции по применению.

[93] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая нирсевимаб, предназначена для применения в любом способе, описанном в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб используется в изготовлении лекарственного препарата для применения в любом способе, описанном в данном документе. В некоторых вариантах осуществления готовое изделие, содержащее нирсевимаб, используется в любом способе, описанном в данном документе.

[94] Субъекту можно вводить путем внутримышечной или подкожной инъекции одну или несколько единичных доз композиции в зависимости от его веса.

Внутримышечное или подкожное введение может быть неразделимым или трудно различимым в случае определенных маленьких субъектов (например, младенцев), и в случае таких субъектов может быть приемлемым внутримышечное и/или подкожное введение. Например, младенцам, которые весят менее чем 5 кг, можно вводить путем внутримышечной или подкожной инъекции одну единичную дозу (50 мг на единичную дозу) нирсевимаба, предусмотренного в такой фармацевтической композиции, тогда как младенцам, которые весят 5 кг или больше, можно вводить путем внутримышечной или подкожной инъекции 100 мг (например, две единичные дозы по 50 мг, одну единичную дозу 100 мг) нирсевимаба, предусмотренного в такой фармацевтической композиции.

Субъекту детского возраста, который старше одного года и/или который вступает в свой второй сезон RSV, можно вводить путем внутримышечной или подкожной инъекции 200 мг (например, четыре единичные дозы по 50 мг, две единичные дозы по 100 мг или одну единичную дозу 200 мг) нирсевимаба. В некоторых вариантах осуществления субъект детского возраста, которому путем внутримышечной или подкожной инъекции вводили 200 мг нирсевимаба, характеризуется высоким риском развития инфекции, вызываемой RSV, такой как LRTI, вызываемая RSV.

II. Способы применения

[95] Нирсевимаб можно вводить путем инъекции (например, подкожно или предпочтительно внутримышечно) субъекту-человеку для предупреждения инфекции, вызываемой RSV, в частности LRTI, вызываемой RSV. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить путем инъекции (например, подкожно или

предпочтительно внутримышечно) младенцу или субъекту детского возраста для предупреждения инфекции, вызываемой RSV, в частности LRTI, вызываемой RSV. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить путем инъекции младенцу или субъекту детского возраста для снижения риска развития LRTI (например, бронхита или пневмонии) у субъекта, например, в рамках профилактической схемы. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить путем инъекции младенцу или субъекту детского возраста для снижения риска развития LRTI, требующей медицинского вмешательства. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить путем инъекции младенцу или субъекту детского возраста для снижения риска развития инфекции, вызываемой RSV, тяжелой степени, в частности LRTI, вызываемой RSV, тяжелой степени. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить путем инъекции младенцу или субъекту детского возраста для снижения риска развития инфекции, вызываемой RSV, очень тяжелой степени, в частности LRTI, вызываемой RSV, очень тяжелой степени. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить путем инъекции младенцу или субъекту детского возраста для снижения риска госпитализации, например, в рамках профилактической схемы. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить путем инъекции младенцу или субъекту детского возраста для снижения частоты возникновения LRTI. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить путем инъекции младенцу или субъекту детского возраста для снижения частоты возникновения LRTI, требующей медицинского вмешательства. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить путем инъекции младенцу или субъекту детского возраста для снижения частоты возникновения инфекции, вызываемой RSV, тяжелой степени, в частности LRTI, вызываемой RSV, тяжелой степени. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить путем инъекции младенцу или субъекту детского возраста для снижения частоты возникновения инфекции, вызываемой RSV, очень тяжелой степени, в частности LRTI, вызываемой RSV, очень тяжелой степени. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить путем инъекции младенцу или субъекту детского возраста для снижения частоты госпитализации.

[96] В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить путем инъекции младенцу или субъекту детского возраста в способе получения защиты от инфекции, вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), и/или от заболевания, вызываемого RSV, в течение более чем пяти месяцев. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить путем инъекции младенцу или субъекту детского возраста в способе получения защиты от инфекции, вызываемой

респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), и/или от заболевания, вызываемого RSV, в течение по меньшей мере восьми месяцев, необязательно приблизительно 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить путем инъекции младенцу или субъекту детского возраста в способе получения защиты от инфекции, вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), и/или от заболевания, вызываемого RSV, в течение по меньшей мере одного сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления инфекция, вызываемая RSV, и/или заболевание, вызываемое RSV, включает LRTI, вызываемую RSV. В некоторых вариантах осуществления инфекция, вызываемая RSV, и/или заболевание, вызываемое RSV, включает LRTI, вызываемую RSV, требующую медицинского вмешательства. В некоторых вариантах осуществления инфекция, вызываемая RSV, и/или заболевание, вызываемое RSV, предусматривает госпитализацию вследствие LRTI, вызываемой RSV.

[97] В различных вариантах осуществления субъекту можно вводить путем инъекции однократную дозу (например, 50, 100 или 200 мг) нирсевимаба до сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления инъекцию против RSV можно осуществлять в любое время года. В некоторых вариантах осуществления инъекция может иметь место во время или вскоре после рождения. В некоторых вариантах осуществления инъекция может иметь место до начала сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, получает нирсевимаб за приблизительно две недели до начала сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, получает нирсевимаб за приблизительно три недели до начала сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, получает нирсевимаб за приблизительно четыре недели до начала сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, получает нирсевимаб за приблизительно 1 месяц до начала сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, получает нирсевимаб за приблизительно 2 месяца до начала сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, получает нирсевимаб за приблизительно 3 месяца до начала сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба до начала сезона RSV, получает нирсевимаб за приблизительно 4 месяца до начала сезона RSV. Таким образом, субъект, которому вводили однократную

недель после окончания последнего сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба после окончания последнего сезона RSV, получает нирсевимаб через приблизительно 27 недель после окончания последнего сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, которому вводили однократную дозу нирсевимаба после окончания последнего сезона RSV, получает нирсевимаб через приблизительно 28 недель после окончания последнего сезона RSV.

[99] В другом варианте осуществления инъекция может иметь место в начале или в течение сезона RSV, когда сезон RSV является длительным (например, дольше чем пять месяцев, например, шесть, семь, восемь, девять или десять месяцев). В дополнительных вариантах осуществления отсутствует необходимость ограничивать инъекцию началом сезона RSV или в течение сезона RSV, когда сезон RSV является длительным (например, дольше чем пять месяцев, например, шесть, семь, восемь, девять или десять месяцев). В некоторых вариантах осуществления, даже если сезон RSV длится дольше чем пять месяцев (например, шесть, семь, восемь, девять или десять месяцев), однократная доза нирсевимаба, введенная за пределами или в пределах (например, в течение или в начале) сезона RSV, обеспечивает защиту от инфекции, вызываемой RSV, у субъекта в течение по меньшей мере всего сезона RSV. В определенных вариантах осуществления однократная доза нирсевимаба, введенная за пределами или в пределах (например, в течение или в начале) сезона RSV, обеспечивает защиту от RSV у субъекта в течение более чем одного сезона RSV (например, в течение двух сезонов RSV) или в течение по меньшей мере одного сезона RSV, продленного вследствие перерыва. В некоторых вариантах осуществления защита предусматривает предупреждение инфекции, вызываемой RSV. В некоторых вариантах осуществления защита предусматривает снижение риска развития инфекции, вызываемой RSV. В некоторых вариантах осуществления защита предусматривает предупреждение RSV-ассоциированной LRTI. В некоторых вариантах осуществления защита предусматривает снижение риска развития RSV-ассоциированной LRTI. В некоторых вариантах осуществления защита предусматривает предупреждение RSV-ассоциированной госпитализации. В некоторых вариантах осуществления защита предусматривает снижение риска RSV-ассоциированной госпитализации.

[100] В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить младенцу или субъекту детского возраста до их первого сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить субъекту в первый раз до второго или последующего сезона RSV у субъекта. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить субъекту до второго или последующего сезона RSV у субъекта. В таких

вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить в первый раз. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить субъекту второй раз до второго или последующего сезона RSV у субъекта.

[101] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят первую дозу 50 мг или 100 мг нирсевимаба до или в течение его первого сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят дозу 50 мг, если субъект весит менее чем 5 кг на момент введения, и дозу 100 мг, если субъект весит 5 кг или больше на момент введения. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят вторую дозу 200 мг нирсевимаба до или в течение его второго сезона RSV.

[102] В некоторых вариантах осуществления субъекту, который подвержен высокому риску развития инфекции, вызываемой RSV, такой как LRTI, вызываемая RSV ("субъект из группы высокого риска" или "субъект, восприимчивый к заболеванию, вызываемому RSV, тяжелой степени"), вводят первую дозу 50 мг или 100 мг нирсевимаба до или в течение его первого сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъекту из группы высокого риска вводят дозу 50 мг, если субъект весит менее чем 5 кг на момент введения, и дозу 100 мг, если субъект весит 5 кг или больше на момент введения до или в течение его первого сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления субъекту из группы высокого риска вводят вторую дозу 200 мг нирсевимаба до или в течение его второго сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления у субъекта из группы высокого риска имеются недоношенность, хроническое заболевание легких (CLD), врожденный порок сердца (CHD), подавленная или ослабленная иммунная система, иммунодефицит, нейромышечное нарушение, синдром Дауна, врожденная аномалия дыхательных путей и/или муковисцидоз.

[103] В некоторых вариантах осуществления однократную дозу нирсевимаба можно вводить младенцу или субъекту детского возраста не более чем один раз за сезон RSV. В таких вариантах осуществления однократную дозу нирсевимаба можно вводить в начале сезона RSV или в течение сезона RSV. В некоторых вариантах осуществления однократную дозу нирсевимаба можно вводить младенцу или субъекту детского возраста не более чем один раз в год. В таких вариантах осуществления однократную дозу нирсевимаба можно вводить в начале сезона RSV или в течение сезона RSV.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить субъектам, рожденным за пределами сезона RSV. В другом варианте осуществления нирсевимаб можно вводить субъектам, у которых происходило прерывание сезона RSV. Например, сезон RSV может прерваться вследствие изменений в гигиене или социальном поведении, например, вследствие более частой дезинфекции рук, ношения масок и

социального дистанцирования, как это происходило во время пандемии COVID-19. В таких вариантах осуществления прерванный сезон RSV возобновляется, когда, например, заканчиваются изменения в гигиене или социальном поведении. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб можно вводить субъекту до его первого сезона RSV, где первый сезон RSV у субъекта наступает после того, как субъект вступил во второй год жизни (т. е. ему исполнился по меньшей мере 1 год). Например, первый сезон RSV у субъекта может не наступить до тех пор, пока субъект не вступил в свой второй год жизни, например, вследствие глобальной пандемии, вследствие прерванного сезона RSV или вследствие переезда субъекта в регион с другим климатом. В таких вариантах осуществления первый сезон RSV может наступить в течение первого года жизни субъекта или может быть отложен после первого года жизни. В дополнительном варианте осуществления нирсевимаб можно вводить субъектам, у которых сезон RSV длится дольше чем пять месяцев (например, шесть, семь, восемь, девять или десять месяцев). В таких вариантах осуществления однократной дозы (например, 50, 100 или 200 мг) нирсевимаба будет достаточно для обеспечения защиты от инфекций, вызываемых RSV (например, RSV-ассоциированной LRTI, госпитализации), у иммунизированного индивидуума в течение по меньшей мере одного сезона RSV или в течение по меньшей мере одного сезона RSV, продленного вследствие перерыва.

[104] В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб вводят субъекту в количестве, эффективном для достижения $AUC_{0-\infty}$ в сыворотке крови, составляющей более чем 10 дней·мг/мл, 11 дней·мг/мл, 12 дней·мг/мл, 13 дней·мг/мл или 14 дней·мг/мл. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб вводят субъекту в количестве, эффективном для достижения $AUC_{0-\infty}$ в сыворотке крови, составляющей более чем 12,8 дня·мг/мл.

[105] В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается $AUC_{0-\infty}$ в сыворотке крови, составляющая более чем 10 дней·мг/мл, 11 дней·мг/мл, 12 дней·мг/мл, 13 дней·мг/мл или 14 дней·мг/мл. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается $AUC_{0-\infty}$ в сыворотке крови, составляющая более чем 12,8 дня·мг/мл.

[106] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба, где количество нирсевимаба в однократной дозе является эффективным для достижения повышенных уровней нейтрализующих антител к RSV (Nab) у субъекта после введения по сравнению с уровнями Nab к RSV у субъекта на момент введения. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб в однократной дозе находится в количестве, эффективном для достижения повышенных уровней Nab к RSV у субъекта

через 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191, 201, 211, 221, 231, 241, 251, 261, 271, 281, 291, 301, 311, 321, 331, 341, 351 или 361 день после введения по сравнению с уровнями Nab к RSV у субъекта на момент введения. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб в однократной дозе находится в количестве, эффективном для достижения повышенных уровней Nab к RSV у субъекта через 31, 91, 151 или 361 день после введения по сравнению с уровнями Nab к RSV у субъекта на момент введения. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб в однократной дозе находится в количестве, эффективном для достижения повышенных уровней Nab к RSV у субъекта через приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11 или приблизительно 12 месяцев после введения по сравнению с уровнями Nab к RSV у субъекта на момент введения. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб в однократной дозе находится в количестве, эффективном для достижения уровней Nab к RSV у субъекта через приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11 или приблизительно 12 месяцев после введения, которые являются более чем 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19-, 20-, 21-, 22-, 23-, 24- или 25-кратно более высокими, чем уровни Nab к RSV у субъекта на момент введения. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб в однократной дозе находится в количестве, эффективном для достижения уровней Nab к RSV у субъекта через приблизительно 12 месяцев после введения, которые являются более чем 5-кратно более высокими, чем уровни Nab к RSV у субъекта на момент введения. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб в однократной дозе находится в количестве, эффективном для достижения уровней Nab к RSV у субъекта через приблизительно 12 месяцев после введения, которые являются более чем 7-кратно более высокими, чем уровни Nab к RSV у субъекта на момент введения.

[107] В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб в однократной дозе находится в количестве, эффективном для достижения повышенных уровней Nab к RSV у субъекта через приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11 или приблизительно 12 месяцев после введения по сравнению с уровнями Nab к RSV у субъекта с подтвержденной инфекцией, вызываемой RSV, и которому не вводили нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб в однократной дозе находится в количестве, эффективном для достижения уровней Nab к RSV у субъекта через приблизительно 5, приблизительно 6,

приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11 или приблизительно 12 месяцев после введения, которые являются более чем 1-, 2-, 3-, 4- или 5-кратно более высокими, чем уровни Nab к RSV у субъекта с подтвержденной инфекцией, вызываемой RSV, и которому не вводили нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб в однократной дозе находится в количестве, эффективном для достижения уровней Nab к RSV у субъекта через приблизительно 12 месяцев после введения, которые являются более чем 3-кратно более высокими, чем уровни Nab к RSV у субъекта с подтвержденной инфекцией, вызываемой RSV, и которому не вводили нирсевимаб.

[108] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба, содержащую 50 мг, 100 мг или 200 мг нирсевимаба. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдаются повышенные уровни Nab к RSV после введения однократной дозы нирсевимаба по сравнению с уровнями Nab к RSV у субъекта на момент введения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдаются повышенные уровни Nab к RSV через 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 131, 141, 151, 161, 171, 181, 191, 201, 211, 221, 231, 241, 251, 261, 271, 281, 291, 301, 311, 321, 331, 341, 351 или 361 день после введения однократной дозы нирсевимаба по сравнению с уровнями Nab к RSV у субъекта на момент введения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдаются повышенные уровни Nab к RSV через 31, 91, 151 или 361 день после введения однократной дозы нирсевимаба по сравнению с уровнями Nab к RSV у субъекта на момент введения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдаются повышенные уровни Nab к RSV через приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11 или приблизительно 12 месяцев после введения однократной дозы нирсевимаба по сравнению с уровнями Nab к RSV у субъекта на момент введения. В некоторых вариантах осуществления уровни Nab к RSV у субъекта через приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11 или приблизительно 12 месяцев после введения однократной дозы нирсевимаба являются более чем 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19-, 20-, 21-, 22-, 23-, 24- или 25-кратно более высокими, чем уровни Nab к RSV у субъекта на момент введения. В некоторых вариантах осуществления уровни Nab к RSV у субъекта через приблизительно 12 месяцев после введения однократной дозы нирсевимаба являются более чем 5-кратно более высокими, чем уровни Nab к RSV у субъекта на момент введения. В некоторых вариантах

осуществления у субъекта наблюдаются повышенные уровни Nab к RSV через приблизительно 12 месяцев после введения однократной дозы нирсевимаба, которые являются более чем 7-кратно более высокими, чем уровни Nab к RSV у субъекта на момент введения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдаются повышенные уровни Nab к RSV через приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11 или приблизительно 12 месяцев после введения однократной дозы нирсевимаба по сравнению с уровнями Nab к RSV у субъекта с подтвержденной инфекцией, вызываемой RSV, и которому не вводили нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдаются повышенные уровни Nab к RSV через приблизительно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев после введения однократной дозы нирсевимаба, которые являются более чем 1-, 2-, 3-, 4- или 5-кратно более высокими, чем у субъекта с подтвержденной инфекцией, вызываемой RSV, которому не вводили нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдаются повышенные уровни Nab к RSV через приблизительно 12 месяцев после введения однократной дозы нирсевимаба, которые являются более чем 3-кратно более высокими, чем у субъекта с подтвержденной инфекцией, вызываемой RSV, которому не вводили нирсевимаб.

[109] Субъектом, нуждающимся в лечении нирсевимабом, может быть любой субъект, восприимчивый к инфекциям, вызываемым RSV. В некоторых вариантах осуществления субъектом является младенец, например, младенец в возрасте 3 месяцев или младше, от более 3 до 6 месяцев или младше или в возрасте более 6 месяцев (например, от более 6 месяцев до 12 месяцев или младше). В некоторых вариантах осуществления младенец является поздним недоношенным младенцем или полностью доношенным ("доношенным") младенцем (например, рожденным в гестационном возрасте 35 недель или больше), где необязательно младенец является здоровым. В некоторых вариантах осуществления младенец является недоношенным младенцем, рожденным в гестационном возрасте 29 недель или больше, где необязательно младенец является здоровым. В некоторых вариантах осуществления младенец рожден в гестационном возрасте менее 29 недель.

[110] В некоторых вариантах осуществления субъектом является ребенок, рожденный преждевременно и находящийся на своем первом или втором году жизни, или ребенок, у которого сохраняется риск развития инфекций, вызываемых RSV, после его второго года жизни. В некоторых вариантах осуществления субъект весит менее 5 кг. В некоторых вариантах осуществления субъект весит 5 кг или больше.

[111] В некоторых вариантах осуществления субъект подвергается высокому риску развития инфекции, вызываемой RSV (например, RSV-ассоциированной LRTI). Уровни рисков могут быть определены профессионалами в области здравоохранения. См., например, руководства, представленные Американской академией педиатрии. Например, дети с любой из следующих первичных патологий считаются состоящими в группе высокого риска:

- дети младше 2 лет с хроническим заболеванием легких (CLD) или врожденным пороком сердца (CHD);
- дети с подавленной иммунной системой и
- дети с нейромышечными нарушениями, включая детей, у которых имеются затруднения при глотании или выведении слизистых выделений и в гестационном возрасте 35 недель или меньше.

[112] Недоношенные дети подвергаются повышенному риску развития CLD вследствие незрелости их легких при рождении и повреждения легких в результате таких лечебных процедур, как использование аппарата искусственной вентиляции легких и/или использование высокой концентрации кислорода. Младенцы с CLD подвергаются особенно высокому риску заболеваемости вследствие инфекции, вызываемой RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий иммунизации, может иметь CLD. В некоторых вариантах осуществления субъектом, подлежащим иммунизации, может быть ребенок (например, младенец или субъект детского возраста), у которого имеется CLD.

[113] Дети с CHD включают тех, у которых имеется гемодинамически значимое CHD, которое может оказывать негативное влияние на легочный кровоток. Дети с гемодинамически значимым CHD характеризуются большей частотой госпитализаций, связанных с RSV. В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий иммунизации, может иметь CHD. В некоторых вариантах осуществления субъектом, подлежащим иммунизации, может быть ребенок (например, младенец или субъект детского возраста), у которого имеется CHD.

[114] В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий иммунизации, может иметь синдром Дауна. Сообщалось, что дети с синдромом Дауна характеризуются значительно более высоким риском развития инфекции, вызываемой RSV, тяжелой степени, чем дети без синдрома Дауна (Beckhaus *et al.*, *Pediatrics* (2018) 142 (3):e20180225). В некоторых вариантах осуществления субъектом, подлежащим иммунизации, может быть ребенок (например, младенец или субъект детского возраста), у которого имеется синдром Дауна.

[115] В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий иммунизации, может иметь муковисцидоз. В некоторых вариантах осуществления субъектом, подлежащим иммунизации, может быть ребенок (например, младенец или субъект детского возраста), у которого имеется муковисцидоз.

[116] В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий иммунизации, может характеризоваться ослабленным иммунитетом. В некоторых вариантах осуществления субъектом, подлежащим иммунизации, может быть ребенок (например, младенец или субъект детского возраста), который характеризуется ослабленным иммунитетом. В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий иммунизации, может характеризоваться иммунодефицитом (включая комбинированный иммунодефицит, иммунодефицит в отношении антител или иммунодефицит другой этиологии). В некоторых вариантах осуществления субъектом, подлежащим иммунизации, может быть ребенок (например, младенец или субъект детского возраста), который характеризуется иммунодефицитом. В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий иммунизации, может характеризоваться первичным иммунодефицитом. В некоторых вариантах осуществления субъектом, подлежащим иммунизации, может быть ребенок (например, младенец или субъект детского возраста), у которого имеется первичный иммунодефицит. В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий иммунизации, может иметь инфекцию, вызываемую вирусом иммунодефицита человека. В некоторых вариантах осуществления субъектом, подлежащим иммунизации, может быть ребенок (например, младенец или субъект детского возраста), у которого имеется инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека. В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий иммунизации, может иметь трансплантацию органа или костного мозга в анамнезе. В некоторых вариантах осуществления субъектом, подлежащим иммунизации, может быть ребенок (например, младенец или субъект детского возраста), который имеет трансплантацию органа или костного мозга в анамнезе. В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий иммунизации, получает иммуносупрессивную химиотерапию. В некоторых вариантах осуществления субъектом, подлежащим иммунизации, может быть ребенок (например, младенец или субъект детского возраста), который иммунизирован и получает иммуносупрессивную химиотерапию. В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий иммунизации, получает системную терапию высокими дозами кортикостероидов. В некоторых вариантах осуществления субъектом, подлежащим иммунизации, может быть ребенок (например, младенец или субъект детского возраста), который получает системную терапию высокими дозами кортикостероидов. В некоторых

вариантах осуществления субъект, подлежащий иммунизации, получает другую иммуносупрессивную терапию. В некоторых вариантах осуществления субъектом, подлежащим иммунизации, может быть ребенок (например, младенец или субъект детского возраста), который получает другую иммуносупрессивную терапию. В некоторых вариантах осуществления субъект, подлежащий иммунизации, может иметь врожденную аномалию дыхательных путей. В некоторых вариантах осуществления субъектом, подлежащим иммунизации, может быть ребенок (например, младенец или субъект детского возраста), у которого имеется врожденная аномалия дыхательных путей.

[117] В некоторых вариантах осуществления субъектом является субъект, который переносит хирургическую операцию на сердце после введения первой дозы нирсевимаба до или в течение своего первого сезона RSV, и субъекту вводят вторую дозу нирсевимаба после хирургической операции. В некоторых вариантах осуществления хирургическая операция на сердце представляет собой кардиохирургическую операцию с сердечно-легочным шунтированием. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят вторую дозу нирсевимаба в течение 90 дней после введения первой дозы нирсевимаба, и вторая доза нирсевимаба составляет 50 мг, если субъект весит менее 5 кг на момент введения второй дозы, и составляет 100 мг, если субъект весит 5 кг или больше на момент введения второй дозы. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят вторую дозу нирсевимаба через более чем 90 дней после получения первой дозы нирсевимаба, и вторая доза нирсевимаба составляет 50 мг (независимо от веса субъекта). В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят вторую дозу нирсевимаба, как только состояние субъекта стабилизируется после хирургической операции.

[118] В некоторых вариантах осуществления субъектом является субъект, который переносит хирургическую операцию на сердце после введения первой дозы нирсевимаба до или в течение своего второго сезона RSV, и субъекту вводят вторую дозу нирсевимаба после хирургической операции. В некоторых вариантах осуществления хирургическая операция на сердце представляет собой кардиохирургическую операцию с сердечно-легочным шунтированием. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят вторую дозу нирсевимаба в течение 90 дней после введения первой дозы нирсевимаба, и вторая доза нирсевимаба составляет 200 мг. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят вторую дозу нирсевимаба через более чем 90 дней после получения первой дозы нирсевимаба, и вторая доза нирсевимаба составляет 100 мг. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят вторую дозу нирсевимаба, как только состояние субъекта стабилизируется после хирургической операции.

[119] Инфекции, вызываемые RSV, можно диагностировать и отслеживать посредством множества известных тестов. Эти тесты можно осуществлять на образцах из верхнего и нижнего респираторного тракта и они включают, например, полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой в режиме реального времени (rRT-PCR), тестирование на антигены, вирусную культуру, серологический анализ. С помощью некоторых тестов можно различать подтипы RSV (A и B).

[120] Если в данном документе не определено иное, то научные и технические термины, используемые в связи с настоящим изобретением, должны иметь значения, которые обычно понимаются специалистами средней квалификации в данной области. Иллюстративные способы и материалы описаны ниже, хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в данном документе, также можно использовать на практике или при тестировании настоящего изобретения. В случае противоречия настоящее описание, в том числе определения, будет иметь преимущественную силу. Как правило, номенклатура, используемая в связи с описанными в данном документе методиками неврологии, медицины, медицинской и фармацевтической химии, а также клеточной биологии, является хорошо известной и широко используемой в данной области. Ферментативные реакции и методики очистки осуществляют в соответствии со спецификациями производителя, как это обычно осуществляется в данной области или как описано в данном документе.

[121] Для лучшего понимания настоящего изобретения представлены следующие иллюстративные варианты осуществления и примеры. Эти иллюстративные варианты осуществления и примеры предназначены только для целей иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом объем настоящего изобретения.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ предупреждения инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у младенца или субъекта детского возраста, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту однократной дозы нирсевимаба во временной точке, которая находится за пределами сезона RSV, где введение осуществляют не более чем один раз в год.
2. Способ согласно варианту осуществления 1, 91 или 94, где субъекту вводят нирсевимаб внутримышечно.

3. Способ согласно варианту осуществления 1, 91 или 94, где субъекту вводят нирсевимаб подкожно.
4. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-3 или 91, где субъект является младенцем, рожденным за пределами сезона RSV, и временной точкой введения нирсевимаба является период от рождения до времени, которое предшествует старту первого сезона RSV у младенца.
5. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-4 или 91, где сезон RSV длится приблизительно пять месяцев.
6. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-4 или 91, где сезон RSV длится дольше чем приблизительно пять месяцев.
7. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6 или 91, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба за приблизительно две недели до начала сезона RSV.
8. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6 или 91, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба за приблизительно три недели до начала сезона RSV.
9. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6 или 91, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба за приблизительно четыре недели до начала сезона RSV.
10. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6 или 91, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба за приблизительно 1 месяц до начала сезона RSV.
11. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6 или 91, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба за приблизительно 2 месяца до начала сезона RSV.
12. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6 или 91, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба за приблизительно 3 месяца до начала сезона RSV.
13. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6 или 94, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно одну неделю после окончания последнего сезона RSV, и где последний сезон RSV длится дольше чем приблизительно девять месяцев.
14. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6 или 94, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно две недели после окончания последнего сезона RSV, и где последний сезон RSV длится дольше чем приблизительно девять месяцев.

15. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6 или 94, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно три недели после окончания последнего сезона RSV, и где последний сезон RSV длится дольше чем приблизительно девять месяцев.
16. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6 или 94, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно четыре недели после окончания последнего сезона RSV, и где последний сезон RSV длится дольше чем приблизительно восемь месяцев.
17. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6 или 94, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно 1 месяц после окончания последнего сезона RSV, и где последний сезон RSV длится дольше чем приблизительно восемь месяцев.
18. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6 или 94, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно 2 месяца после окончания последнего сезона RSV, и где последний сезон RSV длится дольше чем приблизительно семь месяцев.
19. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6 или 94, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно 3 месяца после окончания последнего сезона RSV, и где последний сезон RSV длится дольше чем приблизительно шесть месяцев.
20. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6 или 94, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно 4 месяца после окончания последнего сезона RSV, и где последний сезон RSV длится дольше чем приблизительно пять месяцев.
21. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6 или 94, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно 5 месяцев после окончания последнего сезона RSV, и где последний сезон RSV длится дольше чем приблизительно четыре месяца.
22. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6 или 94, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно 6 месяцев после окончания последнего сезона RSV, и где последний сезон RSV длится дольше чем приблизительно три месяца.

23. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6 или 94, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно 7 месяцев после окончания последнего сезона RSV, и где последний сезон RSV длится дольше чем приблизительно два месяца.
24. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12 или 91, где начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых средний процент положительных результатов тестов на RSV за двухнедельный период превышает пороговый уровень, где пороговый уровень составляет 3-13%.
25. Способ согласно варианту осуществления 24, где пороговый уровень составляет 3%.
26. Способ согласно варианту осуществления 24, где пороговый уровень составляет 5%.
27. Способ согласно варианту осуществления 24, где пороговый уровень составляет 7%.
28. Способ согласно варианту осуществления 24, где пороговый уровень составляет 10%.
29. Способ согласно варианту осуществления 24, где пороговый уровень составляет 13%.
30. Способ согласно любому из вариантов осуществления 13-23 или 94, где окончание последнего сезона RSV определяют по первой неделе, в течение которой средний процент положительных результатов тестов на RSV за однонедельный период находится ниже порогового уровня, где пороговый уровень составляет 3-13%.
31. Способ согласно варианту осуществления 30, где пороговый уровень составляет 3%.
32. Способ согласно варианту осуществления 30, где пороговый уровень составляет 5%.
33. Способ согласно варианту осуществления 30, где пороговый уровень составляет 7%.
34. Способ согласно варианту осуществления 30, где пороговый уровень составляет 10%.
35. Способ согласно варианту осуществления 30, где пороговый уровень составляет 13%.
36. Способ согласно любому из вариантов осуществления 24-35, где тест представляет собой ПЦР-тест.
37. Способ согласно любому из вариантов осуществления 24-35, где тест представляет собой тест на антигены.
38. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12 или 91, где начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых средний процент положительных результатов ПЦР-тестов на RSV превышает 3%.

39. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12 или 91, где начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых средний процент положительных результатов тестов на антигены превышает 10%.
40. Способ согласно любому из вариантов осуществления 13-23 или 94, где окончание последнего сезона RSV определяют по первой неделе, в течение которой средний процент положительных результатов ПЦР-тестов ниже 3%.
41. Способ согласно любому из вариантов осуществления 13-23 или 94, где окончание последнего сезона RSV определяют по первой неделе, в течение которой средний процент положительных результатов тестов на антигены ниже 10%.
42. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12 или 91, где начало сезона RSV определяется по метеорологическому сезону, где метеорологическим сезоном является осенний период (осень).
43. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12 или 91, где начало сезона RSV прогнозируется местным, государственным, региональным или национальным органом здравоохранения.
44. Способ согласно любому из вариантов осуществления 13-23 или 94, где окончание сезона RSV объявляется местным, государственным, региональным или национальным органом здравоохранения.
45. Способ предупреждения инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у младенца или субъекта детского возраста, нуждающегося в этом, включающий внутримышечное введение субъекту однократной дозы нирсевимаба за сезон RSV до начала сезона RSV, в начале сезона RSV или в течение сезона RSV, где сезон RSV длится дольше чем приблизительно пять месяцев, где необязательно сезон RSV длится приблизительно шесть, приблизительно семь, приблизительно восемь, приблизительно девять или приблизительно десять месяцев.
46. Способ предупреждения инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у младенца или субъекта детского возраста, нуждающегося в этом, включающий внутримышечное введение субъекту однократной дозы нирсевимаба, где однократная доза обеспечивает защиту от инфекции, вызываемой RSV, и/или от заболевания, вызываемого RSV, в течение более чем пяти месяцев, предпочтительно в течение по меньшей мере шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати или двенадцати месяцев.

47. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-46, 91 или 94, где субъект является здоровым поздним недоношенным младенцем или доношенным младенцем, родившимся в гестационном возрасте (GA) 35 недель 0 дней или больше, и возраст которого составляет один год или младше.
48. Способ согласно варианту осуществления 47, где субъект весит менее 5 кг и получает дозу 50 мг нирсевимаба.
49. Способ согласно варианту осуществления 47, где субъект весит 5 кг или больше и получает дозу 100 мг нирсевимаба.
50. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-46, 91 или 94, где субъект является здоровым недоношенным младенцем, рожденным в гестационном возрасте от 29 недель 0 дней до 34 недель 6 дней, и возраст которого составляет один год или младше.
51. Способ согласно варианту осуществления 50, где субъект весит менее 5 кг и получает дозу 50 мг нирсевимаба.
52. Способ согласно варианту осуществления 50, где субъект весит 5 кг или больше и получает дозу 100 мг нирсевимаба.
53. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-46, 91 или 94, где субъект подвергается высокому риску развития LRTI, вызываемой RSV.
54. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-46, 91 или 94, где субъект подвергается высокому риску развития инфекции, вызываемой RSV.
55. Способ согласно вариантам осуществления 53 или 54, где субъект является субъектом детского возраста.
56. Способ согласно любому из вариантов осуществления 53-55, где субъект рожден в гестационном возрасте менее чем 29 недель и/или у него имеется хроническое заболевание легких (CLD), врожденный порок сердца (CHD), подавленная иммунная система, ослабленная иммунная система, иммунодефицит, нейромышечное нарушение, синдром Дауна, врожденная аномалия дыхательных путей и/или муковисцидоз.
57. Способ согласно варианту осуществления 56, где субъект весит менее 5 кг, и где возраст субъекта составляет один год или младше, и он получает дозу 50 мг нирсевимаба.
58. Способ согласно варианту осуществления 56, где субъект весит 5 кг или больше, и где возраст субъекта составляет один год или младше, и он получает дозу 100 мг нирсевимаба.

59. Способ согласно варианту осуществления 56, где субъект весит 5 кг или больше, и где субъект вступает в свой второй или более поздний год жизни и получает дозу 200 мг нирсевимаба.
60. Способ согласно варианту осуществления 56, где субъект является пациентом детского возраста, рожденным в гестационном возрасте менее чем 29 недель; и/или у него имеется хроническое заболевание легких или врожденный порок сердца.
61. Способ согласно варианту осуществления 60, где субъект весит 5 кг или больше, и где субъект вступает в свой второй или более поздний год жизни и получает дозу 200 мг нирсевимаба.
62. Способ согласно любому из вариантов осуществления 53-61, где субъект является пациентом детского возраста, вступающим в свой первый или второй сезон RSV.
63. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-62, 91 или 94, где введение осуществляют до первого сезона RSV у субъекта.
64. Способ предупреждения инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у младенца или субъекта детского возраста, включающий внутримышечное введение субъекту однократной дозы нирсевимаба, где введение осуществляют не более чем один раз в год.
65. Способ предупреждения инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у младенца или субъекта детского возраста, нуждающегося в этом, включающий внутримышечное введение субъекту однократной дозы нирсевимаба, где введение осуществляют не более чем один раз за сезон.
66. Способ согласно варианту осуществления 64 или 65, где введение осуществляют за пределами сезона RSV.
67. Способ согласно варианту осуществления 64 или 65, где введение осуществляют в течение сезона RSV.
68. Способ обеспечения защиты от инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), и/или от заболевания, вызываемого RSV, у младенца или субъекта детского возраста, включающий внутримышечное введение субъекту однократной дозы нирсевимаба, где однократная доза обеспечивает защиту в течение от более чем пяти до меньшей мере восьми месяцев, необязательно приблизительно 12 месяцев.

69. Способ обеспечения защиты от инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), и/или от заболевания, вызываемого RSV, у младенца или субъекта детского возраста, включающий внутримышечное введение субъекту однократной дозы нирсевимаба, где однократная доза обеспечивает защиту в течение по меньшей мере одного сезона RSV.
70. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-69, 91 или 94, где однократная доза содержит 50-200 мг нирсевимаба.
71. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-70, 91 или 94, где количество нирсевимаба в однократной дозе составляет
- 50 мг, если субъект является младенцем, весящим менее 5 кг на момент введения,
 - 100 мг, если субъект является младенцем, весящим 5 кг или больше на момент введения, или
 - 200 мг, если субъект является субъектом детского возраста, вступающим в свой второй сезон RSV.
72. Способ согласно варианту осуществления 71, где субъект детского возраста, вступающий в свой второй сезон RSV, подвергается высокому риску развития инфекции, вызываемой RSV.
73. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-72, 91 или 94, где предупреждение LRTI, вызываемой RSV, включает предупреждение LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, необязательно бронхиолита или пневмонии.
74. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-73, 91 или 94, где предупреждение LRTI, вызываемой RSV, включает предупреждение RSV-ассоциированной госпитализации.
75. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-73, 91 или 94, где предупреждение LRTI, вызываемой RSV, включает предупреждение LRTI, вызываемой RSV, тяжелой степени.
76. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-73, 91 или 94, где предупреждение LRTI, вызываемой RSV, включает предупреждение LRTI, вызываемой RSV, очень тяжелой степени.

77. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-73, 91 или 94, где предупреждение LRTI, вызываемой RSV, включает предупреждение LRTI, вызываемой любой причиной.
78. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-77, 91 или 94, где предупреждение LRTI, вызываемой RSV, включает предупреждение госпитализации вследствие LRTI, вызываемой любой причиной.
79. Способ предупреждения инфекции, вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), очень тяжелой степени у младенца или субъекта детского возраста, включающий введение субъекту однократной дозы нирсевимаба, где однократная доза является эффективной для предупреждения инфекции, вызываемой RSV, очень тяжелой степени в течение более чем пяти месяцев.
80. Способ предупреждения инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой любой причиной, или госпитализации вследствие LRTI, вызываемой любой причиной, у младенца или субъекта детского возраста, включающий введение субъекту однократной дозы нирсевимаба, где однократная доза является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой любой причиной, или госпитализации, вызываемой любой причиной, в течение более чем пяти месяцев.
81. Способ предупреждения LRTI, вызываемой RSV, очень тяжелой степени, у младенца или субъекта детского возраста, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту однократной дозы нирсевимаба во временной точке, находящейся за пределами сезона RSV, где введение осуществляют не более чем один раз в год.
82. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-81, 91 или 94, где однократная доза нирсевимаба предусмотрена в фармацевтической композиции, содержащей
- 100 мг/мл нирсевимаба,
 - 30 мМ гистидина/гистидина-НСl,
 - 80 мМ аргинина-НСl,
 - 120 мМ сахарозы и
 - 0,02-0,04% (вес/объем) полисорбата 80, рН 6,0.
83. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-82, 91 или 94, где количество нирсевимаба в однократной дозе является эффективным для достижения $AUC_{0-\infty}$ в сыворотке крови субъекта, составляющей более чем 12,8 дня·мг/мл.

84. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-83, 91 или 94, где количество нирсевимаба в однократной дозе является эффективным для достижения повышенных уровней нейтрализующих антител (Nab) к RSV (например, более чем в 5 раз выше, более чем в 7 раз выше) у субъекта через приблизительно 12 месяцев после введения по сравнению с уровнями Nab к RSV у субъекта на момент введения.

85. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-84, 91 или 94, где количество нирсевимаба в однократной дозе является эффективным для достижения повышенных уровней Nab к RSV (например, более чем в 3 раза выше) у субъекта через приблизительно 12 месяцев после введения по сравнению с уровнями Nab к RSV у субъекта с подтвержденной инфекцией, вызываемой RSV, и которому не вводили нирсевимаб.

86. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-85, 91 или 94, где количество нирсевимаба в однократной дозе является эффективным для снижения применения антибиотиков у субъекта по сравнению с применением антибиотиков у субъекта, которому не вводили нирсевимаб.

87. Способ согласно любому из пунктов 1-86, 91 или 94, где однократную дозу нирсевимаба вводят внутримышечно или подкожно.

88. Способ предупреждения LRTI, вызываемой RSV, у субъекта с высоким риском развития инфекции, вызываемой RSV, включающий введение субъекту первой дозы нирсевимаба до первого сезона RSV у субъекта и второй дозы нирсевимаба до второго сезона RSV у субъекта, где количество нирсевимаба в первой дозе составляет

50 мг, если субъект весит менее 5 кг на момент введения, и

100 мг, если субъект весит 5 кг или больше на момент введения;

и где количество нирсевимаба во второй дозе составляет 200 мг.

89. Способ предупреждения LRTI, вызываемой RSV, у субъекта, подвергающегося хирургической операции на сердце, где способ включает:

а) введение субъекту первой дозы нирсевимаба до первого сезона RSV у субъекта, где

i) количество нирсевимаба в первой дозе составляет 50 мг, если субъект весит менее 5 кг на момент введения первой дозы; или

ii) количество нирсевимаба в первой дозе составляет 100 мг, если субъект весит 5 кг или больше на момент введения первой дозы; и

b) введение субъекту второй дозы нирсевимаба после хирургической операции на сердце, где

i) количество нирсевимаба во второй дозе составляет 50 мг, если субъект весит менее 5 кг на момент введения второй дозы, и вторую дозу вводят в течение 90 дней после введения первой дозы; или

ii) количество нирсевимаба во второй дозе составляет 100 мг, если субъект весит 5 кг или больше на момент введения второй дозы, и вторую дозу вводят в течение 90 дней после введения первой дозы; или

iii) количество нирсевимаба во второй дозе составляет 50 мг, если вторую дозу вводят через более чем 90 дней после введения первой дозы,

где необязательно вторую дозу вводят, как только состояние субъекта стабилизируется после хирургической операции, где необязательно хирургическая операция на сердце представляет собой кардиохирургическую операцию с сердечно-легочным шунтированием.

90. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-89, 91 или 94, где дозу нирсевимаба вводят при рождении.

91. Способ предупреждения инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у младенца или субъекта детского возраста, включающий введение субъекту однократной дозы нирсевимаба до начала сезона RSV, где однократная доза является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой RSV, в течение более чем пяти месяцев.

92. Способ согласно варианту осуществления 91, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба за приблизительно две недели, приблизительно три недели, приблизительно четыре недели, приблизительно один месяц, приблизительно два месяца или приблизительно три месяца до начала сезона RSV.

93. Способ согласно варианту осуществления 91 или 92, где начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых средний процент положительных результатов тестов на RSV за двухнедельный период превышает пороговый уровень, где пороговый уровень составляет 3-13%, где необязательно (i) тесты на RSV представляют собой ПЦР-тесты, и пороговый уровень составляет 3%, или (ii) тесты на RSV представляют собой тесты на антигены, и пороговый уровень составляет 10%.

94. Способ предупреждения инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у младенца или субъекта детского возраста, включающий введение субъекту однократной дозы нирсевимаба после окончания последнего сезона RSV, где однократная доза является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой RSV, на протяжении следующего сезона RSV.
95. Способ согласно варианту осуществления 94, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно одну неделю, приблизительно две недели, приблизительно три недели, приблизительно четыре недели, приблизительно один месяц, приблизительно два месяца, приблизительно три месяца, приблизительно четыре месяца, приблизительно пять месяцев, приблизительно шесть месяцев или приблизительно семь месяцев после окончания последнего сезона RSV.
96. Способ согласно варианту осуществления 94 или 95, где окончание последнего сезона RSV определяют по первой неделе, в течение которой средний процент положительных результатов тестов на RSV за однонедельный период ниже порогового уровня, где пороговый уровень составляет 3-13%, где необязательно (i) тесты на RSV представляют собой ПЦР-тесты, и пороговый уровень составляет 3%, или (ii) тесты на RSV представляют собой тесты на антигены, и пороговый уровень составляет 10%.
97. Фармацевтическая композиция, содержащая нирсевимаб для применения в способе согласно любому из вариантов осуществления 1-96.
98. Применение нирсевимаба в изготовлении лекарственного препарата для применения в способе согласно любому из вариантов осуществления 1-96.
99. Готовое изделие, содержащее нирсевимаб для применения в способе согласно любому из вариантов осуществления 1-96.
100. Готовое изделие согласно варианту осуществления 99, содержащее контейнер с одной дозой или контейнер с несколькими дозами, где каждая единичная доза составляет приблизительно 50, 100 или 200 мг нирсевимаба.
101. Готовое изделие согласно варианту осуществления 99 или 100, где контейнер представляет собой флакон или предварительно заполненный шприц или инъектор.
102. Фармацевтическая композиция, содержащая однократную дозу нирсевимаба для применения в предупреждении инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у младенца или субъекта детского возраста, где фармацевтическую композицию следует вводить субъекту до

начала сезона RSV, и она является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой RSV, в течение более чем пяти месяцев.

103. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 102, где фармацевтическую композицию следует вводить субъекту за приблизительно две недели, приблизительно три недели, приблизительно четыре недели, приблизительно один месяц, приблизительно два месяца или приблизительно три месяца до начала сезона RSV.

104. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 102 или 103, где начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых средний процент положительных результатов тестов на RSV за двухнедельный период превышает пороговый уровень, где пороговый уровень составляет 3-13%, где необязательно (i) тесты на RSV представляют собой ПЦР-тесты, и пороговый уровень составляет 3%, или (ii) тесты на RSV представляют собой тесты на антигены, и пороговый уровень составляет 10%.

105. Фармацевтическая композиция, содержащая однократную дозу нирсевимаба для применения в предупреждении инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у младенца или субъекта детского возраста, где фармацевтическую композицию следует вводить субъекту после окончания последнего сезона RSV, и она является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой RSV, на протяжении следующего сезона RSV.

106. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 105, где фармацевтическую композицию следует вводить субъекту через приблизительно одну неделю, приблизительно две недели, приблизительно три недели, приблизительно четыре недели, приблизительно один месяц, приблизительно два месяца, приблизительно три месяца, приблизительно четыре месяца, приблизительно пять месяцев, приблизительно шесть месяцев или приблизительно семь месяцев после окончания последнего сезона RSV.

107. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 105 или 106, где окончание последнего сезона RSV определяют по первой неделе, в течение которой средний процент положительных результатов тестов на RSV за однонедельный период ниже порогового уровня, где пороговый уровень составляет 3-13%, где необязательно (i) тесты на RSV представляют собой ПЦР-тесты, и пороговый уровень составляет 3%, или (ii) тесты на RSV представляют собой тесты на антигены, и пороговый уровень составляет 10%.

108. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 102-107, где субъект подвергается высокому риску развития инфекции, вызываемой RSV.

109. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 108, где субъект рожден в гестационном возрасте менее чем 29 недель и/или у него имеется хроническое заболевание легких (CLD), врожденный порок сердца (CHD), подавленная иммунная система, ослабленная иммунная система, иммунодефицит, нейромышечное нарушение, синдром Дауна, врожденная аномалия дыхательных путей и/или муковисцидоз.

110. Фармацевтическая композиция, содержащая однократную дозу нирсевимаба для применения в предупреждении инфекции, вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), очень тяжелой степени у младенца или субъекта детского возраста, где фармацевтическая композиция является эффективной для предупреждения инфекции, вызываемой RSV, очень тяжелой степени в течение более чем пяти месяцев.

111. Фармацевтическая композиция, содержащая однократную дозу нирсевимаба для применения в предупреждении инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой любой причиной, или госпитализации вследствие LRTI, вызываемой любой причиной, у младенца или субъекта детского возраста, где фармацевтическая композиция является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой любой причиной, или госпитализации, вызываемой любой причиной, в течение более чем пяти месяцев.

112. Применение нирсевимаба в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у младенца или субъекта детского возраста, где лекарственный препарат следует вводить субъекту в однократной дозе до начала сезона RSV, и она является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой RSV, в течение более чем пяти месяцев.

113. Применение согласно варианту осуществления 112, где лекарственный препарат следует вводить субъекту за приблизительно две недели, приблизительно три недели, приблизительно четыре недели, приблизительно один месяц, приблизительно два месяца или приблизительно три месяца до начала сезона RSV.

114. Применение согласно варианту осуществления 112 или 113, где начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых средний процент положительных результатов тестов на RSV за двухнедельный период превышает пороговый уровень, где пороговый уровень составляет 3-13%, где необязательно (i) тесты на RSV представляют собой ПЦР-тесты, и пороговый уровень составляет 3%, или (ii)

тесты на RSV представляют собой тесты на антигены, и пороговый уровень составляет 10%.

115. Применение нирсевимаба в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у младенца или субъекта детского возраста, где лекарственный препарат следует вводить субъекту в однократной дозе после окончания последнего сезона RSV, и она является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой RSV, на протяжении всего следующего сезона RSV.

116. Применение согласно варианту осуществления 115, где лекарственный препарат следует вводить субъекту через приблизительно одну неделю, приблизительно две недели, приблизительно три недели, приблизительно четыре недели, приблизительно один месяц, приблизительно два месяца, приблизительно три месяца, приблизительно четыре месяца, приблизительно пять месяцев, приблизительно шесть месяцев или приблизительно семь месяцев после окончания последнего сезона RSV.

117. Применение согласно варианту осуществления 115 или 116, где окончание последнего сезона RSV определяют по первой неделе, в течение которой средний процент положительных результатов тестов на RSV за однонедельный период ниже порогового уровня, где пороговый уровень составляет 3-13%, где необязательно (i) тесты на RSV представляют собой ПЦР-тесты, и пороговый уровень составляет 3%, или (ii) тесты на RSV представляют собой тесты на антигены, и пороговый уровень составляет 10%.

118. Применение согласно любому из вариантов осуществления 112-117, где субъект подвергается высокому риску развития инфекции, вызываемой RSV.

119. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 118, где субъект рожден в гестационном возрасте менее чем 29 недель и/или у него имеется хроническое заболевание легких (CLD), врожденный порок сердца (CHD), подавленная иммунная система, ослабленная иммунная система, иммунодефицит, нейромышечное нарушение, синдром Дауна, врожденная аномалия дыхательных путей и/или муковисцидоз.

120. Применение нирсевимаба в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения инфекции, вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), очень тяжелой степени у младенца или субъекта детского возраста, где лекарственный препарат следует вводить субъекту в однократной дозе, и она является эффективной для предупреждения инфекции, вызываемой RSV, очень тяжелой степени в течение более чем пяти месяцев.

121. Применение нирсевимаба в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой любой причиной, или госпитализации вследствие LRTI, вызываемой любой причиной, у младенца или субъекта детского возраста, где лекарственный препарат следует вводить субъекту в однократной дозе, и она является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой любой причиной, или госпитализации, вызываемой любой причиной, в течение более чем пяти месяцев.

122. Готовое изделие, содержащее однократную дозу нирсевимаба для применения в предупреждении инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у младенца или субъекта детского возраста, где однократную дозу следует вводить субъекту до начала сезона RSV, и она является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой RSV, в течение более чем пяти месяцев.

123. Готовое изделие согласно варианту осуществления 122, где однократную дозу следует вводить субъекту за приблизительно две недели, приблизительно три недели, приблизительно четыре недели, приблизительно один месяц, приблизительно два месяца или приблизительно три месяца до начала сезона RSV.

124. Готовое изделие согласно варианту осуществления 122 или 123, где начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых средний процент положительных результатов тестов на RSV за двухнедельный период превышает пороговый уровень, где пороговый уровень составляет 3-13%, где необязательно (i) тесты на RSV представляют собой ПЦР-тесты, и пороговый уровень составляет 3%, или (ii) тесты на RSV представляют собой тесты на антигены, и пороговый уровень составляет 10%.

125. Готовое изделие, содержащее однократную дозу нирсевимаба для применения в предупреждении инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у младенца или субъекта детского возраста, где однократную дозу следует вводить субъекту после окончания последнего сезона RSV, и она является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой RSV, на протяжении следующего сезона RSV.

126. Готовое изделие согласно варианту осуществления 125, где однократную дозу следует вводить субъекту через приблизительно одну неделю, приблизительно две недели, приблизительно три недели, приблизительно четыре недели, приблизительно один месяц,

приблизительно два месяца, приблизительно три месяца, приблизительно четыре месяца, приблизительно пять месяцев, приблизительно шесть месяцев или приблизительно семь месяцев после окончания последнего сезона RSV.

127. Готовое изделие согласно варианту осуществления 125 или 126, где окончание последнего сезона RSV определяют по первой неделе, в течение которой средний процент положительных результатов тестов на RSV за однонедельный период ниже порогового уровня, где пороговый уровень составляет 3-13%, где необязательно (i) тесты на RSV представляют собой ПЦР-тесты, и пороговый уровень составляет 3%, или (ii) тесты на RSV представляют собой тесты на антигены, и пороговый уровень составляет 10%.

128. Готовое изделие согласно любому из вариантов осуществления 122-127, где субъект подвергается высокому риску развития инфекции, вызываемой RSV.

129. Готовое изделие согласно варианту осуществления 128, где субъект рожден в гестационном возрасте менее чем 29 недель и/или у него имеется хроническое заболевание легких (CLD), врожденный порок сердца (CHD), подавленная иммунная система, ослабленная иммунная система, иммунодефицит, нейромышечное нарушение, синдром Дауна, врожденная аномалия дыхательных путей и/или муковисцидоз.

130. Готовое изделие, содержащее однократную дозу нирсевимаба для применения в предупреждении инфекции, вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), очень тяжелой степени у младенца или субъекта детского возраста, где однократная доза является эффективной для предупреждения инфекции, вызываемой RSV, очень тяжелой степени в течение более чем пяти месяцев.

131. Готовое изделие, содержащее однократную дозу нирсевимаба для применения в предупреждении инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой любой причиной, или госпитализации вследствие LRTI, вызываемой любой причиной, у младенца или субъекта детского возраста, где однократная доза является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой любой причиной, или госпитализации, вызываемой любой причиной, в течение более чем пяти месяцев.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Безопасность и эффективность нирсевимаба в отношении респираторно-синцитиального вируса у здоровых поздних недоношенных и доношенных младенцев

[122] В данном примере описан протокол клинического испытания для рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы 3 для оценки безопасности и эффективности нирсевимаба в отношении RSV у здоровых поздних недоношенных и доношенных младенцев. Это исследование с введением однократной дозы предназначено для определения, будет ли нирсевимаб предупреждать LRTI с подтвержденным RSV, требующую медицинского вмешательства, у здоровых младенцев, вступающих в их первый сезон RSV (фиг. 1).

Первичная цель и конечная точка, ассоциированная с ней

[123] Первичная цель состоит в том, чтобы оценить эффективность нирсевимаба при введении в виде однократной фиксированной (IM) дозы для внутримышечного введения младенцам в GA 35 недель 0 дней или больше и вступающим в свой первый сезон RSV, в снижении количества случаев LRTI, вызываемой RSV, подтвержденным посредством полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (RT-PCR), требующей медицинского вмешательства, по сравнению с плацебо на протяжении 150 дней после введения. Конечной точкой первичной эффективности является частота возникновения LRTI, вызываемой RSV, подтвержденным посредством RT-PCR, требующей медицинского вмешательства (стационарно и амбулаторно), на протяжении 150 дней после введения дозы (т. е. в течение 5-месячного сезона RSV). После выявления RSV посредством RT-PCR подтипы А RSV и В RSV будут определены посредством генотипического анализа изменений последовательности в зрелом F-белке из всех RSV-положительных изолятов/образцов по сравнению с новейшими эталонными штаммами А RSV и В RSV. Определение случаев LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, для первичной конечной точки представлено в **таблице 1** ниже (для соответствия определению случая LRTI, вызываемой RSV, необходим один элемент из каждого столбца). Анализ подгрупп первичной конечной точки был заранее определен в соответствии с полушарием, возрастом на момент рандомизации, полом, расой, весом и гестационным возрастом.

Таблица 1. Элементы для оценки для определения случаев LRTI, вызываемой RSV

RSV	Нижний респираторный тракт	Медицинское значение Объективные показатели клинической тяжести (должен быть 1 или больше)
ПЦР-положительный RSV	1 или больше документально подтвержденных результатов физикального осмотра, относящихся к LRT: <ul style="list-style-type: none"> • сухие хрипы • хрипящие звуки • влажные хрипы • свистящее дыхание 	Повышенная частота дыхания ^a
		Гипоксемия в комнатном воздухе: <ul style="list-style-type: none"> • уровень O₂ менее 95% при 1800 м или меньше • уровень O₂ менее 92% при более чем 1800 м
		Клинические признаки респираторного заболевания тяжелой степени: <ul style="list-style-type: none"> • впервые выявленное апноэ • ретракции • кряхтение • раздувание крыльев носа • острая гипоксическая или дыхательная недостаточность • обезвоживание вследствие респираторного дистресса, требующее IV-гидратации • межреберные, подреберные или наджелудочковые ретракции

^a60 или больше вдохов/мин при возрасте менее 2 месяцев; 50 или больше вдохов/мин при возрасте 2-6-месяцев, 40 или больше вдохов/мин при возрасте 6-24 месяца. LRT: нижний респираторный тракт; IV: внутривенный; ПЦР: полимеразная цепная реакция. См.

Villafana et al., *Expert Rev Vac.* (2017) 16:1-13.

Вторичные цели и конечные точки

Эффективность

[124] Вторичной целью является оценка эффективности нирсевимаба в снижении количества госпитализаций вследствие RSV, подтвержденного посредством RT-PCR, по сравнению с плацебо. Ассоциированной конечной точкой для вторичной эффективности является частота госпитализации вследствие данного состояния в течение такого же периода времени. Все случаи были подтверждены тестированием на RSV в центральной лаборатории с использованием RT-PCR в режиме реального времени.

Безопасность

[125] Еще одной вторичной целью является оценка безопасности и переносимости нирсевимаба при IM-введении однократной фиксированной дозы по сравнению с плацебо. Ассоциированной конечной точкой является безопасность и переносимость нирсевимаба, оцененные по частоте возникновения нежелательных явлений, возникших во время лечения (TEAE), серьезных нежелательных явлений, возникших во время лечения (TESAE), нежелательного явления, представляющего особый интерес (AESI), и впервые выявленных хронических заболеваний (NOCD).

Фармакокинетика (PK)

[126] Еще одной вторичной целью является оценка концентраций нирсевимаба в сыворотке крови при введении однократной дозы. Ассоциированной конечной точкой являются обобщенные данные по концентрациям нирсевимаба в сыворотке крови и расчетным PK-параметрам (кажущийся клиренс и $AUC_{0-\infty}$). Фармакокинетику нирсевимаба определяли, как описано ранее (Domachowske *et al.*, *Pediatr Infect Dis J.* (2018) 37:886-92).

Антитело к лекарственному средству

[127] Еще одной вторичной целью является оценка ответов на нирсевимаб с образованием антител к лекарственному средству (ADA) в сыворотке крови. Ассоциированной конечной точкой является частота образования ADA к нирсевимабу в сыворотке крови. Положительный ответ с образованием антител к нирсевимабу определяли как титр 50 или больше, как описано ранее (Griffin *et al.*, *N Engl J Med.* (2020) 383:415-25; Domachowske, выше).

Исследовательские цели и конечные точки

Использование ресурсов здравоохранения и нагрузка на лиц, осуществляющих уход

[128] Исследовательской целью является оценка использования ресурсов здравоохранения и нагрузки на лиц, осуществляющих уход, в случае пациентов, получающих нирсевимаб, по сравнению с пациентами, получающими плацебо.

Ассоциированными конечными точками являются:

- масштаб использования ресурсов здравоохранения: например, количество случаев поступления в больницы и отделения интенсивной терапии, а также продолжительность пребывания; количество субъектов, которым требуется респираторная поддержка и дополнительный кислород, а также продолжительность их использования; количество и тип амбулаторных визитов (например, в отделение реанимации, отделение неотложной помощи, клинику для амбулаторных пациентов) и количество рецептурных и безрецептурных лекарственных препаратов, а также продолжительность их применения; и
- нагрузка на лиц, осуществляющих уход за субъектами с LRTI, вызываемой RSV, подтвержденным посредством RT-PCR, требующей медицинского вмешательства: количество рабочих дней, пропущенных лицом, осуществляющим уход; и отсутствие субъекта в детском саду.

Нейтрализующее антитело к RSV

[129] Еще одной исследовательской целью является определение уровней нейтрализующих антител к RSV в сыворотке крови, образующихся при введении однократной дозы нирсевимаба, по сравнению с материнскими уровнями нейтрализующих антител к RSV и уровнями, индуцированными после инфицирования, в группе плацебо. Ассоциированной конечной точкой являются уровни нейтрализующих антител к RSV (МЕ/мл) в сыворотке крови у пациентов, получающих нирсевимаб, по сравнению с пациентами, получающими плацебо.

Серологический анализ RSV

[130] Еще одной исследовательской целью является оценка воздействия на RSV путем измерения серологических ответов на различные белки RSV. Ассоциированными конечными точками являются:

- уровни антител к F-белку в конформации до слияния, F-белку в конформации после слияния, Ga, Gb и N RSV в различных временных точках; и
- изменения уровней антител (серологический ответ), указывающие на воздействие на RSV.

Отслеживание устойчивости RSV

[131] Еще одной исследовательской целью является определение характеристик устойчивости к нирсевимабу посредством генотипического и фенотипического анализов.

Ассоциированной конечной точкой является генотипический анализ и восприимчивость вариантов RSV к нейтрализации нирсевимабом.

LRTI, вызываемая RSV, после дня 151

[132] Еще одной исследовательской целью является оценка частоты возникновения LRTI, вызываемой RSV, подтвержденным посредством RT-PCR, требующей медицинского вмешательства, по сравнению с плацебо после дня 151. Ассоциированной конечной точкой является частота возникновения LRTI, вызываемой RSV, подтвержденным посредством RT-PCR, требующей медицинского вмешательства (стационарно и амбулаторно), в период с дня 152 до дня 361.

План исследования

[133] Это исследование предназначено для определения, будет ли нирсевимаб предупреждать LRTI с подтвержденным RSV, требующую медицинского вмешательства, у здоровых младенцев, вступающих в их первый сезон RSV. В состав популяции для включения в исследование входят здоровые поздние недоношенные и доношенные младенцы, рожденные в GA 35 недель 0 дней или больше, вступающие в свой первый сезон RSV, которые не будут получать профилактику RSV на основе рекомендаций Американской академии педиатрии (AAP) или других местных или национальных рекомендаций. Вкратце, всего в исследование будет включено примерно 3000 младенцев. Субъекты будут случайным образом распределены в соотношении 2:1 для получения однократной дозы нирсевимаба для IM-введения (N равняется 2000) или плацебо (N равняется 1000). Уровень дозы нирсевимаба будет стратифицирован по весу тела на момент введения доз: 50 мг нирсевимаба для младенцев с весом тела менее 5 кг или 100 мг нирсевимаба для младенцев с весом тела 5 кг или больше. Субъекты в группе плацебо будут получать соответствующий объем нормального физиологического раствора, т. е. 0,5 мл, если вес тела составляет менее 5 кг, или 1,0 мл, если вес тела составляет 5 кг или больше. Рандомизация будет стратифицирована по полушарию (Северное полушарие (NH), Южное полушарие (SH)) и по возрасту субъектов на момент рандомизации (3 месяца или меньше, от более 3 до 6 месяцев или меньше, более 6 месяцев). Включение в исследование младенцев в возрасте более 6 месяцев будет ограничено примерно 500.

[134] Исследование будет состоять из 2 когорт: первичной когорты (N равняется примерно 1500) и дополнительной когорты для оценки безопасности (далее в данном документе называемой когортой для оценки безопасности; N равняется примерно 1500), всего примерно 3000 субъектов. В первичную когорту вошли участники, включенные в исследование с 2019 года в 150 исследовательских центрах (20 стран) в NH и с 2020 года в

10 исследовательских центрах (1 страна) в SH. В когорту для оценки безопасности будут включены субъекты, включенные в исследование после включения исследование в сезоне NH2020. С учетом значительного снижения циркуляции RSV вследствие мер, связанных с пандемией коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19), анализы эффективности, проведенные в первичном анализе для первичной когорты, будет служить цели оценивания эффективности нирсевимаба.

[135] За всеми субъектами будет вестись наблюдение в течение приблизительно 510 дней после введения доз. На протяжении всего исследования субъектов будут отслеживать в отношении LRTI. Все субъекты, обращающиеся за медицинской помощью вследствие респираторной болезни (как в стационарных, так и в амбулаторных условиях), будут оценены в отношении возникновения LRTI. От всех субъектов, у которых была обнаружена LRTI, и всех субъектов, которым необходима госпитализация вследствие респираторной инфекции, даже если диагноз LRTI не установлен, следует получать образцы из респираторного тракта и заполнять формы оценки респираторного тракта. Образцы следует собирать в случае всех этих явлений (даже тех, которые не соответствуют определению LRTI согласно протоколу). Субъекты, у которых имела место первичная госпитализация вследствие респираторной инфекции (т. е. верхнего или нижнего тракта) или респираторного ухудшения во время госпитализации или которые обращались за амбулаторной медицинской помощью (включая визиты ER) вследствие болезни нижнего респираторного тракта, будут оценены клинически на наличие LRTI и RSV путем диагностического тестирования респираторных выделений в центральной лаборатории.

[136] В дополнение к клинической оценке LRTI существует определение согласно протоколу с использованием объективных критериев для определения согласно протоколу LRTI, требующей медицинского вмешательства (**таблица 1**).

[137] Тестирование на RSV будет осуществляться централизованно с использованием одобренного Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и отмеченного Европейским соответствием диагностического анализа посредством RT-PCR *in vitro* в режиме реального времени (анализ Lyra RSV + метапневмовирус человека [hMPV]; Quidel Corporation, Сан-Диего, Калифорния). Диагноз LRTI, вызываемой RSV, требует наличия положительного по RSV образца из респираторного тракта при определении посредством RT-PCR в центральной лаборатории.

[138] Исследование будет проводиться в течение 5 сезонов респираторных вирусов (3 сезона в Северном полушарии (NH) и 2 сезона в Южном полушарии (SH)), чтобы лучше охарактеризовать случаи RSV в течение нескольких сезонов.

[139] Образцы крови для определения фармакокинетики (PK) и антитела к лекарственному средству (ADA) будут собраны при скрининге или в день 1 перед введением дозы, в дни 31, 151 и 361, а также у субъектов, госпитализированных вследствие респираторной инфекции, до дня 361. В Японии визит в день 15 будет заменен визитом в день 8 для сбора образцов крови (лабораторные параметры). Образцы крови также будут собраны во время визитов в дни 31 и 151 в Японии. В Европе серологическая оценка RSV в день 31 будет отменена, чтобы ограничить количество взятой крови. Процедуры оценки безопасности будут осуществлены до дня 361. Уровень дозы будет стратифицирован по весу тела на момент введения доз.

Критерии включения

[140] Субъекты должны соответствовать всем следующим критериям:

- здоровые младенцы на их первом году жизни и рожденные в GA 35 недель 0 дней или больше (подходят младенцы, у которых имеется основная болезнь, такая как муковисцидоз или синдром Дауна, без других факторов риска);
- младенцы, которые во время скрининга вступают в свой первый сезон RSV; и
- субъект доступен для завершения периода последующего наблюдения, который составит 17 месяцев после получения исследуемого лекарственного средства.

Критерии исключения

[141] Любое из следующего приведет к исключению субъекта из участия в исследовании:

- соответствует национальным или другим местным критериям для получения коммерческого паливизумаба;
- любая лихорадка (100,4°F или больше (38,0°C или больше), независимо от пути определения) или острая болезнь в течение 7 дней до рандомизации;
- любая LRTI в анамнезе или активная LRTI до или во время рандомизации;
- известная инфекция, вызываемая RSV, в анамнезе или активная инфекция, вызываемая RSV, до или во время рандомизации;
- любая терапия лекарственными средствами (длительная или другая) в течение 7 дней до рандомизации или ожидаемого получения в течение исследования, за

исключением: а) мультивитаминных препаратов и препаратов железа и b) нечастого применения безрецептурных (ОТС) лекарственных препаратов для системного лечения распространенных детских симптомов (например, обезболивающих), что может быть разрешено в соответствии с решением исследователя;

- любое текущее или ожидаемое получение иммуносупрессивных средств, включая стероиды (за исключением применения топических стероидов в соответствии с решением исследователя);
- получение крови в анамнезе, продуктов на основе крови или продуктов на основе иммуноглобулина или ожидаемое получение на протяжении всего исследования;
- получение любого исследуемого лекарственного средства;
- известное нарушение функции почек;
- известная печеночная дисфункция, включая известную или предполагаемую активную или хроническую гепатитную инфекцию;
- CLD/бронхолегочная дисплазия в анамнезе;
- клинически значимая врожденная аномалия респираторного тракта;
- хронические судорожные припадки или развивающееся или нестабильное неврологическое нарушение;
- CHD, за исключением детей с неосложненным CHD (например, открытый артериальный проток, небольшой дефект перегородки);
- предшествующее предполагаемое или фактическое острое явление в анамнезе, угрожающее жизни;
- известный иммунодефицит, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
- мать с инфекцией, вызываемой ВИЧ (за исключением случаев, когда доказано, что ребенок не инфицирован);
- любая известная аллергия, в том числе на продукты на основе иммуноглобулина, или аллергическая реакция в анамнезе;
- получение паливизумаба или другого mAb к RSV или любой вакцины от RSV, включая вакцинацию матери от RSV;
- получение любого моноклонального или поликлонального антитела (например, иммуноглобулина к вирусу гепатита В, иммуноглобулина для IV-введения);
- любое состояние, которое по мнению исследователя могло бы помешать оценке исследуемого продукта или интерпретации безопасности субъекта или результатов исследования; или

- одновременное включение в другое интервенционное исследование.

Статистические способы

Общие соображения

[142] Будут 2 исследовательские когорты: первичная когорта и когорта для оценки безопасности. Первичная когорта будет включать субъектов из сезонов включения NH2019, SH2020 и NH2020 (включение было приостановлено после того, как один субъект из NH2020 был включен в исследование по причине последствий пандемии COVID-19). В когорту для оценки безопасности будут включены субъекты, включенные в исследование после включения исследование в сезоне NH2020. Популяция с назначенным лечением (ИТТ) определяется как все субъекты, которые были рандомизированы. Субъекты будут включены в группу лечения, соответствующую их рандомизированному лечению. Все анализы, за исключением безопасности, будут проведены в популяции ИТТ, если не указано иное. Субъекты из популяции ИТТ и из первичной когорты будут представлять собой популяцию ИТТ 1 (ИТТ1). Субъекты из популяции ИТТ и из когорты для оценки безопасности будут представлять собой популяцию ИТТ 2 (ИТТ2).

[143] Популяция субъектов согласно фактически полученному лечению будет включать всех субъектов, которые были рандомизированы и которые получают любое количество исследуемого продукта. Субъекты будут включены в группу лечения, соответствующую фактически полученному лечению. Все анализы безопасности будут проведены в популяции субъектов согласно фактически полученному лечению. Субъекты в популяции пациентов согласно фактически полученному лечению и из первичной когорты будут представлять собой популяцию 1 пациентов согласно фактически полученному лечению (АТ1). Субъекты в популяции пациентов согласно фактически полученному лечению и из когорты для оценки безопасности будут представлять собой популяцию 2 пациентов согласно фактически полученному лечению (АТ2).

Статистические анализы

[144] Для данного исследования планируются 3 анализа: первичный анализ, анализ безопасности и окончательный анализ. Анализы эффективности будут проведены в популяции с назначенным лечением (все рандомизированные участники), и анализы безопасности будут проведены на основе популяции субъектов согласно фактически полученному лечению (участники, которые получали какой-либо исследуемый продукт). Для рассмотрения базы данных по безопасности был выбран размер выборки, составляющий 3000 участников, и он обеспечил более 99% статистической мощности для первичной конечной точки эффективности. Размер выборки, составляющий примерно

1500 участников для первичного анализа эффективности, характеризуется 99% или большей статистической мощностью для выявления 70% снижения относительного риска при двустороннем уровне значимости 0,05, приняв в качестве допущения частоту явлений 8% в группе плацебо.

[145] Первичный анализ будет проведен после того, как все рандомизированные субъекты (за исключением одного субъекта, включенного в сезон NH2020) из первичной когорты будут наблюдаться до дня 361, и это будет первичным анализом, для которого предназначено исследование для оценки эффективности. Для первичного анализа будут проанализированы все данные по эффективности, фармакокинетики (PK), ADA и безопасности, собранные для первичной когорты до по меньшей мере дня 361. Анализ безопасности будет проведен после того, как все субъекты из когорты для оценки безопасности будут наблюдаться до дня 151. Для анализа безопасности, в дополнение к анализам, проведенным во время первичного анализа на основе первичной когорты, будут проанализированы все доступные данные по эффективности, PK, ADA, нейтрализующему антителу к RSV, серологическому анализу RSV и данные по безопасности, собранные для когорты для оценки безопасности (в случае данных по эффективности, собранных для когорты для оценки безопасности, будут предоставлены только описательные обобщенные данные). Окончательный анализ будет проведен после того, как все субъекты завершат последний визит исследования (т. е. день 511). С учетом значительного снижения циркуляции RSV вследствие мер, связанных с пандемией COVID-19, анализы эффективности, проведенные в первичном анализе для первичной когорты, будут служить цели оценивания эффективности нирсевимаба в исследуемой популяции.

[146] Хотя данные по эффективности также будут собраны для когорты для оценки безопасности, будут предоставлены только описательные обобщенные данные, и нет намерения объединять данные по эффективности из когорты для оценки безопасности с данными из первичной когорты. Как первичная когорта, так и когорта для оценки безопасности по отдельности и в совокупности будут служить цели оценивания безопасности нирсевимаба.

[147] Для участников без LRTI, вызываемой RSV, которые не наблюдались в течение 150 дней после введения дозы, их статус явления будет считаться отсутствующим и будет импутирован с наблюдаемой частотой явлений в группе плацебо с повторной импутацией.

Первичный анализ эффективности

[148] Частота возникновения LRTI, вызываемой RSV (стационарная и амбулаторная), в течение 5 месяцев сезона RSV будет определена на основании результатов теста на RSV

(проведенного централизованно посредством RT-PCR) и объективных клинических критериев LRTI и будет представлена по группе лечения. В случае субъектов с несколькими случаями LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, в первичном анализе будет использоваться только первый случай возникновения.

[149] Первичный анализ эффективности первичной конечной точки будет проведен в ITT1. LRTI, вызываемая RSV, возникающая через 150 дней после введения дозы, будет способствовать первичному анализу эффективности. В случае субъектов, у которых отсутствует LRTI, вызываемая RSV, требующая медицинского вмешательства, и которые не наблюдались в течение 150 дней после введения дозы, их статус явления будет импутирован с предположением, что наблюдаемая частота LRTI, вызываемой RSV, при получении плацебо обусловлена факторами стратификации с использованием множества методик импутации и будет описана в SAP. Модель регрессии Пуассона с устойчивой дисперсией будет использована в качестве модели первичного анализа эффективности для сравнения частоты возникновения LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, между нирсевимабом и плацебо, включая группу лечения, возраст на момент рандомизации (т. е. 3 месяца или больше, от более 3 до 6 месяцев или меньше, более 6 месяцев) и дихотомическое разделение по полушариям с регионами умеренного климата (NH и SH) в качестве ковариат. Кроме того, на основе модели будут получены 2-стороннее р-значение и соответствующий 2-сторонний 95% доверительный интервал (CI) для относительного риска. RRR определяется как $(1 - P_n/P_s)$, где P_n представляет собой частоту возникновения LRTI, вызываемой RSV, в течение 150 дней после введения дозы в группе нирсевимаба, и P_s представляет собой частоту возникновения LRTI, вызываемой RSV, в течение 150 дней после введения дозы в группе плацебо, полученную с помощью модели. Статистическая значимость будет достигнута, если 2-стороннее р-значение будет составлять 0,05 или меньше.

[150] Во время слепого анализа данных перед блокировкой базы данных для первичного анализа было решено исключить фактор стратификации по полушариям из полной модели вследствие отсутствия случаев возникновения LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, в течение 150 дней после введения дозы в SH в первичной когорте, что могло вызвать известную проблему сходимости или оценки. Аналогичное соображение также применимо и к другим анализам в отношении первичной конечной точки эффективности, где полушарие будет исключено из соответствующих моделей.

Дополнительные анализы первичной конечной точки

[151] Подход Кохрана-Мантеля-Хензеля, стратифицированный по возрастной группе на момент рандомизации (т. е. 3 месяца или меньше, от более 3 до 6 месяцев или меньше, более 6 месяцев), будет использован для сравнения частоты возникновения LRTI, вызываемой RSV, через 150 дней после введения дозы между группами лечения в качестве вторичного анализа для первичной конечной точки. Дополнительные анализы будут проведены в ITT1. Кроме того, в качестве дополнительного анализа может быть проведен анализ времени до наступления явления, в котором оценивают время до первого случая LRTI, вызываемой RSV. Анализ может также включать все конечные точки RSV-положительной LRTI с использованием результатов, полученных либо в центральной лаборатории, либо в местной лаборатории. Для дополнительных анализов могут быть рассмотрены различные подходы к обработке недостающих данных (т. е. раннее прекращение участия в исследовании и отсутствие LRTI, вызываемой RSV, до прекращения участия в исследовании). Дополнительные анализы могут быть проведены для корректировки продолжительности последующего наблюдения в отношении эффективности и для оценки эффективности в пределах подгрупп. Эти анализы будут описаны в SAP. Частота возникновения LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, в течение 150 дней после введения дозы также будет обобщена по группе лечения в ITT2.

Анализ вторичных конечных точек

[152] Для анализа эффективности частота госпитализации вследствие LRTI, вызываемой RSV, в течение 150 дней после введения дозы будет представлена по группе лечения. Способы, аналогичные описанным выше для первичной конечной точки эффективности, будут применены для оценки эффективности госпитализации вследствие LRTI, вызываемой RSV, в ITT1. Частота госпитализации вследствие LRTI, вызываемой RSV, в течение 150 дней после введения дозы также будет обобщена по группе лечения в ITT2.

[153] Как описано выше, анализ первичной конечной точки будет проведен с использованием модели регрессии Пуассона с устойчивой дисперсией. Для контроля общей ошибки I типа будет использован иерархический подход. Вторичная конечная точка будет протестирована только в том случае, если была продемонстрирована статистическая значимость для первичной конечной точки. То есть вторичная гипотеза будет протестирована при уровне значимости 0,05 только в том случае, если эффект лечения в первичной конечной точке эффективности будет продемонстрирован при 2-стороннем уровне значимости, составляющем 0,05. При этом общая ошибка I типа

контролируется на уровне 0,05. Таким образом, дополнительная корректировка по множественности не требуется.

[154] Что касается анализов безопасности, они будут проводиться во всей популяции субъектов согласно фактически полученному лечению, АТ1 и АТ2. Безопасность нирсевимаба в первую очередь будет оценена по частоте возникновения TEAE и TESAE. Неблагоприятные явления будут классифицированы в соответствии с текущей версией Общих терминологических критериев нежелательных явлений Национального института рака, где это применимо для педиатрических оценок. Нежелательные явления будут кодироваться с применением Медицинского словаря для регуляторной деятельности, а тип, частота возникновения, степень тяжести и связь с исследуемым продуктом будут обобщены по группе лечения. Другие оценки безопасности будут включать: (1) частоту возникновения AESI, включая целевые АЕ гиперчувствительности (включая анафилаксию), тромбоцитопению и иммунокомплексное заболевание (например, васкулит, эндокардит, неврит, гломерулонефрит), после введения исследуемого продукта; и (2) частоту возникновения NOCD после введения исследуемого продукта.

[155] Для PK-анализа после введения однократной дозы нирсевимаба индивидуальные данные по концентрации нирсевимаба в сыворотке крови будут сведены в таблицу по группе лечения вместе с описательной статистикой. PK-параметры, например, C_{max} , AUC, кажущийся клиренс и конечный период полужизни, будут оценены с использованием некомпартментного анализа, если позволяют данные.

[156] Для анализа ADA частота образования ADA в случае получения нирсевимаба будет оценена и обобщена по количеству и проценту субъектов, которые являются ADA-положительными, по группе лечения. Титр ADA будет указан для каждого субъекта в различных временных точках. Будет оценено влияние ADA на PK, эффективность и связь с TEAE и TESAE. Эти обобщения будут проведены для всей популяции субъектов согласно фактически полученному лечению, АТ1 и АТ2, если не указано иное.

Анализы эксплоративных конечных точек

[157] Для анализа использования ресурсов здравоохранения (HRU) и нагрузки на лиц, осуществляющих уход, величина HRU (например, количество случаев поступления в больницы и ICU, а также продолжительность пребывания; количество субъектов, которым требуется респираторная поддержка и дополнительный кислород, а также продолжительность их применения; количество и типы амбулаторных визитов, например, ER, неотложная помощь, клиника для амбулаторных пациентов, а также количество рецептурных и безрецептурных лекарственных препаратов и продолжительность их

применения) будет обобщена в целом по группе лечения и для следующих подгрупп: субъекты с по меньшей мере одним случаем LRTI, вызываемой RSV, подтвержденным посредством RT-PCR, требующей медицинского вмешательства, субъекты с LRTI, вызываемой не RSV, требующей медицинского вмешательства, и субъекты со случаями LRTI, не определенными согласно протоколу, которые могут быть в дальнейшем исключены по статусу RSV. Эти обобщения будут проведены в ИТТ1 и ИТТ2 (если позволяют данные).

[158] Нагрузка на лиц, осуществляющих уход (например, рабочие дни, пропущенные лицом, осуществляющим уход, отсутствие субъекта в детском саду), для субъектов с LRTI, вызываемой RSV, подтвержденным посредством RT-PCR, требующей медицинского вмешательства, будет обобщена по группе лечения в ИТТ1 и ИТТ2 (если позволяют данные).

Нейтрализующее антитело к RSV и серологический анализ RSV

[159] Для анализа уровней нейтрализующих антител к RSV, образующихся при введении нирсевимаба, будет проведено сравнение нирсевимаба с материнскими уровнями нейтрализующих антител к RSV и уровнями, индуцированными после инфицирования, в группе плацебо. Серологические ответы на RSV будут оценены в виде показателя воздействия на RSV в группах плацебо и нирсевимаба.

Отслеживание устойчивости RSV к нирсевимабу

[160] Генотипический анализ полноразмерного зрелого F-белка будет проведен на всех RSV-положительных изолятах, подтвержденных централизованно с использованием набора для анализа Luga RSV + hMPV посредством RT-PCR в режиме реального времени, произведенного Quidel Corporation. Генотипический анализ RSV позволит идентифицировать аминокислотные изменения в последовательности зрелого F-белка по сравнению с новейшими эталонными штаммами A RSV и B RSV. Фенотипический анализ позволит идентифицировать изменения в восприимчивости сконструированных рекомбинантных вариантов RSV к нейтрализации нирсевимабом и паливизумабом по сравнению с эталонными вирусами, полученными в лаборатории.

LRTI, вызываемая RSV, возникшая с дня 152 до дня 361

[161] Частота возникновения LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства (стационарного и амбулаторного), с дня 152 до дня 361 будет определена на основании результатов теста на RSV (проведенного централизованно посредством RT-PCR) и объективных клинических критериев LRTI и будет обобщена по группе лечения в ИТТ1 и ИТТ2.

Пример 2. Нирсевимаб защищает здоровых поздних недоношенных и доношенных младенцев от респираторно-синцитиального вируса

[162] В данном примере описаны результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы 3 для оценки безопасности и эффективности однократной дозы нирсевимаба против LRTI с подтвержденным RSV, требующей медицинского вмешательства, у здоровых поздних недоношенных и доношенных младенцев, вступающих в свой первый сезон RSV.

[163] В данном исследовании младенцев (в гестационном возрасте 35 недель или больше) рандомизировали в соотношении 2:1 для получения однократной внутримышечной инъекции нирсевимаба или плацебо на старте сезона RSV. Первичной конечной точкой эффективности была частота возникновения LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, в течение 150 дней; вторичной конечной точкой была частота госпитализации, ассоциированной с RSV, в течение 150 дней. Результаты данного исследования демонстрируют, что однократная доза нирсевимаба, введенная до сезона RSV, защищала здоровых поздних недоношенных и доношенных младенцев от LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства. Важно отметить, что результаты неожиданно демонстрируют, что защитный эффект однократной дозы нирсевимаба сохранялся в течение более чем пяти месяцев, а в некоторых случаях до двенадцати месяцев. Соответственно, однократная доза нирсевимаба, введенная в сезон RSV или за его пределами, является достаточной для обеспечения защиты от инфекций, вызываемых RSV, в течение по меньшей мере одного пятимесячного сезона RSV (например, в течение двух сезонов RSV). Таким образом, продленный период защиты, обеспечиваемый однократной дозой нирсевимаба, способен защитить субъектов, рожденных за пределами сезона RSV, субъектов, у которых имело место прерывание сезона RSV, и/или субъектов, у которых сезоны RSV длились дольше пяти месяцев (например, шесть, семь, восемь, девять или десять месяцев).

Способы

[164] Клиническое испытание проводили в соответствии с протоколом, изложенным в примере 1 выше. Ниже приведены дополнительные подробности.

Участники

[165] К участию допускались здоровые младенцы, родившиеся поздними недоношенными или доношенными (гестационный возраст 35 недель 0 дней или больше при рождении), в возрасте 1 год или меньше и вступающие в свой первый сезон RSV.

Потенциальных участников исключали, если они соответствовали национальным или другим местным критериям для получения коммерческого паливизумаба, имели любую лихорадку или острую болезнь в течение 7 дней до рандомизации или имели инфекцию, вызываемую RSV, до или во время рандомизации.

План испытания

[166] Участников рандомизировали в соотношении 2:1 для получения одной внутримышечной инъекции 50 мг или 100 мг (если вес менее 5 кг или 5 кг или больше при введении дозы соответственно) нирсевимаба или плацебо, представляющего собой физиологический раствор. Рандомизацию стратифицировали по полушарию (Северное или Южное) и по возрасту (3 месяца или меньше, от более 3 месяцев до 6 месяцев или меньше или более 6 месяцев). На протяжении всего исследования регистрировали респираторные болезни, требующие медицинского вмешательства. В первичную когорту вошли участники, включенные в исследование с 2019 года в 150 исследовательских центрах (20 стран) в Северном полушарии и с 2020 года в 10 исследовательских центрах (1 страна) в Южном полушарии. См. также **фиг. 1**.

Конечные точки

[167] Первичной конечной точкой эффективности была частота возникновения LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, в течение 150 дней после введения нирсевимаба или плацебо; вторичной конечной точкой эффективности была частота госпитализации вследствие этого состояния в течение такого же периода. Все случаи были подтверждены тестированием на RSV в центральной лаборатории с использованием полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой в режиме реального времени (RT-PCR). Определение случая LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, для первичной конечной точки представлено в **таблице 1** выше.

[168] Анализ подгрупп первичной конечной точки был заранее определен в соответствии с полушарием, возрастом на момент рандомизации, полом, расой, весом и гестационным возрастом. Нежелательные явления классифицировали по степени тяжести в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака и кодировали с помощью Медицинского словаря для регуляторной деятельности. Гиперчувствительность, включая анафилаксию, иммуннокомплексное заболевание и тромбоцитопению, обозначали как нежелательные явления, представляющие особый интерес.

[169] Фармакокинетику (ПК) нирсевимаба определяли, как описано в Domachowske *et al.*, *Pediatr Infect Dis J.* (2018) 37:886-92. Образцы сыворотки крови собирали до введения

дозы, в дни 15 (в некоторых случаях заменяли на день 8), 31, 151 и 361 после введения дозы, а также когда участников госпитализировали вследствие респираторных болезней. Оценивали антитела к лекарственному средству; положительный ответ с образованием антител к нирсевимабу определяли как титр 50 или больше, как описано в Griffin *et al.*, *N Engl J Med.* (2020) 383:415-25 и Domachowske выше.

Статистические анализы

[170] Все анализы проводили на основе первичной когорты. Анализы эффективности проводили в популяции с назначенным лечением (все рандомизированные участники); анализы безопасности проводили на основе популяции субъектов согласно фактически полученному лечению (участники, которые получали какой-либо исследуемый продукт). Для рассмотрения базы данных по безопасности был выбран размер выборки, составляющий 3000 участников, и он обеспечил более 99% статистической мощности для первичной конечной точки эффективности. Размер выборки, составляющий примерно 1500 участников для первичного анализа эффективности, характеризовался 99% или большей статистической мощностью для выявления 70% снижения относительного риска при двустороннем уровне значимости 0,05, приняв в качестве допущения частоту явлений 8% в группе плацебо.

[171] Анализ первичной конечной точки проводили с использованием модели регрессии Пуассона с устойчивой дисперсией. Для контроля общей ошибки I типа использовали иерархический подход; вторичную конечную точку тестировали только в том случае, если была продемонстрирована статистическая значимость для первичной конечной точки.

[172] Для участников без LRTI, вызываемой RSV, которые не наблюдались в течение 150 дней после введения дозы, их статус явления считался отсутствующим и его импутировали с наблюдаемой частотой явлений в группе плацебо с повторной импутацией.

Дополнительные анализы для первичных и вторичных конечных точек эффективности

[173] Последующее наблюдение после введения нирсевимаба или плацебо осуществляли по телефону (один раз в 2 недели в течение 150 дней после введения дозы, один раз в месяц через 150-360 дней после введения дозы и один раз в 2 недели через 361-510 дней после введения дозы) и лично во время визитов в исследовательский центр (дни 8, 15, 31, 91, 151 и 361).

[174] При явлениях со стороны нижнего респираторного тракта, требующих медицинского вмешательства, статус RSV определяли посредством полимеразной цепной

реакции с обратной транскриптазой в режиме реального времени (RT-PCR), осуществляемой в центральной лаборатории. После выявления RSV посредством RT-PCR подтипы А RSV и В RSV определяли посредством генотипического анализа изменений последовательности в зрелом F-белке из всех RSV-положительных изолятов/образцов по сравнению с новейшими эталонными штаммами А RSV и В RSV.

[175] Объединенные анализы конечной точки госпитализации вследствие LRTI, вызываемой RSV, были заранее определены в рамках иерархической стратегии тестирования с защитой от множественности. Обоснованием для объединенного анализа, в который входят все участники с назначенным лечением (ИТТ) из испытания D5290C00003 фазы 2b и участники ИТТ из первичной когорты настоящего испытания, была оценка общей эффективности госпитализации вследствие RSV в целевой популяции (недоношенные и доношенные младенцы). Объединенный анализ, включающий 860 участников ИТТ, весящих менее 5 кг в испытании фазы 2b, и участников ИТТ в первичной когорте настоящего испытания, проводили для оценки эффективности у всех участников при клинически эффективном воздействии, предполагаемом согласно фармакокинетическому анализу. Объединение этих участников для анализа подтверждалось на основании сходных планов испытаний и сходства заболеваний между педиатрическими популяциями младенцев. Статистическое тестирование нулевой гипотезы о том, что частота госпитализации вследствие LRTI, вызываемой RSV, в группах нирсевимаба и плацебо является одинаковой, будет осуществляться только в том случае, если в ходе первичного анализа эффективности будет достигнуто Р-значение, которое составляет 0,05 или меньше.

[176] Более конкретно, после того, как была продемонстрирована значимость первичной конечной точки эффективности, вторичная конечная точка эффективности сначала будет протестирована путем объединения всех участников ИТТ из испытания D5290C00003 фазы 2b и участников ИТТ из первичной когорты настоящего исследования. Если значимость будет продемонстрирована (при 2-стороннем значении 0,05), то вторичная конечная точка эффективности будет дополнительно протестирована путем объединения 860 участников, весящих менее 5 кг в день 1 (т. е. 290 участников, рандомизированных в группу плацебо, и 570 участников, рандомизированных в группу нирсевимаба) в испытании фазы 2b, и участников ИТТ из первичной когорты настоящего испытания. Если значимость будет продемонстрирована снова (при 2-стороннем значении 0,05), вторичная конечная точка эффективности будет протестирована с использованием участников ИТТ только из первичной когорты настоящего испытания.

[177] Критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля на основе наблюдаемых данных использовали в качестве модели вторичного анализа для первичных и вторичных конечных точек эффективности. Кривые Каплана-Мейера строили для времени до первого случая LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, где соотношение рисков и соответствующий 95% CI получали из стратифицированной модели пропорциональных рисков с факторами стратификации (возраст на момент рандомизации) в качестве страт. Для анализа подгрупп в первичной конечной точке в пределах каждого уровня подгруппы снижение относительного риска и его 95% CI (с поправкой на среднее P-значение) оценивали на основе точного условного способа с использованием PROC GENMOD без страт.

[178] Для каждой из конечных точек воздействия (т. е. все случаи LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, определенной по результатам любого теста, все случаи LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, определенной по результатам теста в центральной лаборатории, все случаи LRTI, вызываемой любой причиной, требующей медицинского вмешательства, любая респираторная болезнь, вызываемая RSV, определенная по результатам любого теста, любая респираторная болезнь, вызываемая RSV, определенная по результатам теста в центральной лаборатории, и любая респираторная болезнь, вызываемая любой причиной) эффективность (снижение относительного риска при применении нирсевимаба по сравнению с применением плацебо) и 95% CI оценивали на основе регрессии Пуассона с устойчивой дисперсией в зависимости от срока лечения. Оценку количества предотвращенных случаев (и ассоциированный с ним 95% CI) в течение сезона RSV рассчитывали на основе сезонной разницы в расчетном количестве случаев между нирсевимабом и плацебо и выражали на 1000 младенцев, иммунизированных с использованием бутстреп-метода. В анализ включали только участников из Северного полушария. Объединенный анализ эффективности в отношении госпитализации вследствие RSV с испытанием на недоношенных младенцах был проведен заранее с использованием иерархической стратегии тестирования с защитой от множественности.

Результаты

[179] Из 1490 рандомизированных участников 1478 (99,2%) получали нирсевимаб (n равняется 987) или плацебо (n равняется 491). Частота возникновения LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, составляла 1,2% (n равняется 12) в группе нирсевимаба и 5,0% (n равняется 25) в группе плацебо, что соответствует эффективности 74,5% (95% CI 49,6, 87,1; p меньше 0,0001). Частота RSV-ассоциированной

госпитализации была ниже в группе нирсевимаба по сравнению с группой плацебо (0,6%, (n равняется 6) по сравнению с 1,6% (n равняется 8); эффективность 62,1% (95% CI – 8,6, 86,8)). Частота возникновения LRTI, вызываемой RSV, очень тяжелой степени, требующей медицинского вмешательства, была ниже в группе нирсевимаба по сравнению с группой плацебо (0,5%, (n равняется 5) по сравнению с 1,4% (n равняется 7); эффективность 64,2% (95% CI – 12,1, 88,6)). LRTI, вызываемая RSV, очень тяжелой степени была эксплоративной конечной точкой, определяемой как те случаи госпитализации вследствие LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, в случае которых требовались дополнительный кислород или внутривенное введение жидкостей. На каждую 1000 иммунизированных младенцев расчетное количество предотвращенных случаев LRTI, вызываемой любой причиной, составляло 93,6 (95% CI 63,0, 124,0), и расчетное количество предотвращенных госпитализаций вследствие респираторной болезни, вызываемой любой причиной, составляло 17,7 (95% CI 2,0, 33,0). Нежелательные явления были сходными в группах испытания. Дополнительная подробная информация по результатам клинического исследования описана ниже.

Популяция

[180] К участию допускались здоровые младенцы, родившиеся поздними недоношенными или доношенными (гестационный возраст 35 недель 0 дней или больше при рождении), в возрасте 1 год или меньше и вступающие в свой первый сезон RSV. Потенциальных участников исключали, если они соответствовали национальным или другим местным критериям для получения коммерческого паливизумаба, имели любую лихорадку или острую болезнь в течение 7 дней до рандомизации или имели инфекцию, вызываемую RSV, до или во время рандомизации. С 23 июля 2019 г. по 30 ноября 2019 г. 1027 участников было включено в NH и за ними осуществляли наблюдение в течение сезона RSV 2019/20 года. С 8 января 2020 г. по 15 марта 2020 г. в Южной Африке было включено в исследование 462 участника и за ними осуществляли наблюдение в течение ожидаемого сезона 2020 года. Один участник был включен в исследование в Японии, прежде чем включение в исследование было приостановлено вследствие пандемии COVID-19. Всего в первичную когорту было рандомизировано 1490 участников, и 1478 (99,2%) получали инъекции (нирсевимаб: n равняется 987; плацебо: n равняется 491). В целом 1465 и 1367 участников завершили 150-дневный и 360-дневный периоды последующего наблюдения соответственно.

[181] В испытываемой популяции преобладали младенцы, рожденные доношенными (86%). Медианный возраст составлял 2,60 месяца (диапазон от 0,03 до 11,10 месяца).

Исходные характеристики были сходными в группах лечения, как показано в таблице ниже.

Таблица 2. Исходные характеристики участников (популяция ITT)*

Переменная	Нирсевимаб (N=994)	Плацебо (N=496)	Всего* (N=1490)
Возрастная группа, количество (%)			
3 месяца или меньше	577 (58,0)	285 (57,5)	862 (57,9)
от более 3 до 6 месяцев или меньше	317 (31,9)	162 (32,7)	479 (32,1)
более 6 месяцев	100 (10,1)	49 (9,9)	149 (10,0)
Всего	994	496	1490
Возрастная группа по гестационному возрасту, количество (%)			
от 35 или больше до менее 37 недель	132 (13,3)	76 (15,4)	208 (14,0)
37 недель или больше	861 (86,7)	419 (84,6)	1280 (86,0)
Всего	993	495	1488
Женский пол, количество (%)	464 (46,7)	257 (51,8)	721 (48,4)
Весовая группа, количество (%)			
менее 5 кг	403 (40,6)	192 (38,7)	595 (40,0)
5 кг или больше	589 (59,4)	304 (61,3)	893 (60,0)
Всего	992	496	1488
Раса или происхождение, количество (%) [†]			
Американские индейцы или коренные жители Аляски	57 (5,8)	26 (5,2)	83 (5,6)
Монголоидная	36 (3,6)	18 (3,6)	54 (3,6)
Темнокожие или афроамериканцы	286 (28,9)	136 (27,4)	422 (28,4)
Коренной житель Гавайских островов/других тихоокеанских островов	6 (0,6)	5 (1,0)	11 (0,7)
Европеоидная	524 (52,9)	272 (54,8)	796 (53,5)
Другое/несколько отмеченных категорий	82 (8,3)	39 (7,9)	121 (8,1)
Всего	991	496	1487
Полушарие – количество (%)			
Северное	686 (69,0)	342 (69,0)	1028 (69,0)
Южное	308 (31,0)	154 (31,0)	462 (31,0)

* Строка "всего" включает количество участников, для которых имеются данные по соответствующей характеристике, и их использовали в качестве знаменателя для расчета процентных значений для всех категорий.

[†] Каждая расовая категория включает участников, которые выбрали только эту категорию. Строка "Другое/несколько отмеченных категорий" включает участников, которые указали

категорию, отличную от перечисленных категорий, или отметили более чем одну категорию.

Эффективность

[182] LRTI, вызываемая RSV, требующая медицинского вмешательства, возникла у 1,2% (n равняется 12/994) участников, рандомизированных для получения нирсевимаба, и у 5,0% (n равняется 25/496) участников, которые получали плацебо. Это соответствовало эффективности нирсевимаба, составляющей 74,5% (95% CI 49,6, 87,1; p меньше 0,0001, как определено посредством как регрессии Пуассона, так и критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля; **таблица 3**), что соответствовало первичной конечной точке.

Таблица 3. LRTI, требующая медицинского вмешательства, и госпитализация вследствие LRTI, вызываемой RSV, через 150 дней после введения дозы (популяция ITT)

Конечные точки и анализы	Нирсевимаб (N=994)	Плацебо (N=496)	Эффективность* (95% CI)	P-значение
	n (%)			
LRTI, вызываемая RSV, требующая медицинского вмешательства				
Регрессия Пуассона с устойчивой дисперсией	12 (1,2)	25 (5,0)	74,5 (49,6, 87,1)	< 0,0001
Наблюдаемые явления	15 (1,5)	6 (1,2)		
Участники, требующие импутации [†]	12 (1,2)	25 (5,0)		< 0,0001
Критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля: наблюдаемые явления			76,1 (52,7, 87,9)	
Госпитализация вследствие LRTI, вызываемой RSV				
Регрессия Пуассона с устойчивой дисперсией			62,1 (-8,6, 86,8)	0,0708
Наблюдаемые явления	6 (0,6)	8 (1,6)		
Участники с импутацией данных [†]	15 (1,5)	6 (1,2)		
Критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля: наблюдаемые явления	6 (0,6)	8 (1,6)	62,6 (-7,3, 86,9)	0,0571

* Эффективность (снижение относительного риска при применении нирсевимаба по сравнению с применением плацебо), 95% CI и P-значение оценивали на основе регрессии Пуассона с устойчивой дисперсией (включая фактор стратификации [возраст при

рандомизации] в качестве ковариаты), полученной после импутации отсутствующих данных.

† Участники, у которых не было явлений и за которыми не наблюдали в течение 150 дней после введения дозы.

[183] Анализ времени до возникновения явления подтвердил, что младенцы, которые получали нирсевимаб, характеризовались меньшим риском возникновения LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, чем младенцы, которые получали плацебо (соотношение рисков, 0,23; 95% CI 0,12, 0,47) (**фиг. 2**). Из всех случаев LRTI, вызываемой RSV, которые имели место, 12 участников в группе нирсевимаба были заражены штаммом A RSV, в то время как в группе плацебо 21 участник был заражен штаммом A RSV, и 4 участника были заражены штаммом B RSV. Отсутствовал какой-либо вклад Южной Африки в первичную оценку эффективности вследствие снижения распространенности RSV в Южной Африке во время пандемии COVID-19 (Tempia *et al.*, *Eurosurveillance* (2021) (в печати)). Но внесезонная передача RSV начиналась после дня 151, при этом 12 случаев имели место до дня 361 (нирсевимаб: 6/308 (1,9%) участников по сравнению с плацебо: 6/154 (3,9%) участников). График Каплана-Мейера для этих данных представлен на **фиг. 3**. Один случай имел место в НН после дня 151, в день 165 в группе нирсевимаба. Данные на **фиг. 3** демонстрируют, что защитный эффект от однократной дозы 50 мг нирсевимаба сохранялся дольше чем продолжительность типичного сезона RSV – приблизительно пять месяцев или 150 дней. Защитный эффект, на который указывает снижение количества случаев RSV-ассоциированной LRTI, требующей медицинского вмешательства, наблюдался в течение более чем 240 дней (приблизительно восемь месяцев), до окончания периода исследования, длившегося 360 дней (приблизительно двенадцать месяцев) (**фиг. 3**).

[184] В течение 150 дней госпитализация вследствие LRTI, вызываемой RSV, имела место у 6/994 (0,6%) участников в группе нирсевимаба и у 8/496 (1,6%) в группе плацебо, что соответствует оценке эффективности 62,1% (95% CI – 8,6, 86,8; P равняется 0,0708, регрессия Пуассона) (**таблица 3**). Использование ресурсов здравоохранения, ассоциированное с этими случаями, представлено в **таблице 4**.

Таблица 4. Использование ресурсов здравоохранения, ассоциированное с госпитализацией вследствие LRTI, вызываемой RSV

Использование ресурсов здравоохранения	Плацебо (n=8)	Нирсевимаб (n=6)
Дни госпитализации, среднее значение (SD)	4 (2,2)	7,2 (4,6)
Участники, которым требовался кислород, n	6	4
Участники, которым требовалось CPAP или HFNC, n	1	1
Участники, которым требовалось IV-введение жидкостей, n	1	1

CPAP: постоянное положительное давление в дыхательных путях; HFNC: назальная канюля с высоким расходом; SD: стандартное отклонение.

[185] Анализ подгрупп в соответствии с полушарием, возрастом на момент рандомизации, полом, расой, весом и гестационным возрастом продемонстрировал устойчивую эффективность в пользу нирсевимаба. Однако тенденции к снижению эффективности наблюдались у субъектов более молодого возраста (3,0 месяцев или меньше по сравнению с более чем 3,0 месяцев) и с меньшим весом (менее 5 кг по сравнению с 5 кг или больше; **фиг. 4**).

[186] Влияние оценивали в NH, где типичный сезон RSV начался до того, как установилась пандемия COVID-19. Демонстрируемое влияние наблюдалось в отношении LRTI, вызываемой любой причиной, и госпитализации вследствие любой респираторной болезни: на 1000 иммунизированных младенцев количество предотвращенных случаев LRTI, вызываемой любой причиной, было оценено как составляющее 93,6 (95% CI. 63,0, 124,0), и количество предотвращенных госпитализаций вследствие респираторной болезни, вызываемой любой причиной, было оценено как составляющее 17,7 (95% CI 2,0, 33,0). Влияние нирсевимаба в популяции ИТТ из Северного полушария (НГ) обобщено в таблице ниже.

Таблица 5. Влияние нирсевимаба в популяции ИТТ из Северного полушария

Медицинские явления	% пораженных (плацебо)	Эффективность *, снижение относительного риска (95% CI)	Предотвращенные случаи на 1000 иммунизированных †, n (95% CI)
Все случаи LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, определенные по результату любого теста ‡§	10,8	77,0 (59,8, 86,8)	83,4 (62,0, 105,0)
Все случаи LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, определенные по результату теста в центральной лаборатории ‡	9,6	77,2 (58,7, 87,5)	74,7 (53,0, 95,0)
Все случаи LRTI, вызываемой любой причиной, требующей медицинского вмешательства ‡	18,1	51,5 (32,6, 65,2)	93,6 (63,0, 124,0)
Госпитализация вследствие любой респираторной болезни, вызываемой RSV, по результату любого теста §	3,2	59,0 (2,1, 82,9)	19,0 (5,5, 32,0)
Госпитализация вследствие любой респираторной болезни, вызываемой RSV, по результату теста в центральной лаборатории ¶	2,6	61,1 (-3,7, 85,4)	16,1 (4,5, 28,0)
Госпитализация вследствие любой респираторной болезни, вызываемой любой причиной ¶	4,1	42,8 (-15,8, 71,7)	17,7 (2,0, 33,0)

*Эффективность (снижение относительного риска применения нирсевимаба по сравнению с применением плацебо) и 95% CI оценивали на основе регрессии Пуассона с устойчивой дисперсией в зависимости от срока лечения.

†Количество предотвращенных случаев рассчитывали на основе разницы в расчетном количестве случаев между нирсевимабом и плацебо и выражали на 1000 иммунизированных младенцев. 95% CI оценивали методом бутстреппинга с

использованием перцентилей 2,5 и 97,5 для 1000 повторов, полученных посредством отбора образцов у участников.

‡Все используются для обозначения инфекции нижнего респираторного тракта, требующей медицинского вмешательства, которая соответствует и не соответствует определению, используемому в первичной конечной точке.

§Результат любого теста относится либо к эталонному тесту в центральной лаборатории, проведенному для испытания, либо к местному тесту, проведенному в контексте клинической помощи.

¶Любая респираторная болезнь включает инфекции как верхнего, так и нижнего респираторного тракта.

Фармакокинетика

[187] Концентрации нирсевимаба в сыворотке крови снижались пропорционально концентрации в течение более чем 31 дня без признаков нелинейности (**фиг. 5**). Среднее значение (SD) периода полужизни нирсевимаба составляло 66,9 (10,9) дней и было сходным в обеих весовых подгруппах. В день 151 средние значения (SD) концентрации нирсевимаба в сыворотке крови составляли 19,6 (7,7) и 31,1 (13,7) мкг/мл в подгруппах менее 5 кг и 5 кг или больше соответственно. У четырех участников в группе нирсевимаба в любой временной точке отсутствовали поддающиеся количественному определению концентрации в сыворотке крови; об ошибках введения доз не сообщалось, но они могли случаться.

Антитела к лекарственному средству

[188] Антитела к лекарственному средству после исходного уровня были выявлены у 58 из 951 (6,1%) и 5 из 473 (1,1%) участников с доступными результатами до дня 361, которые получали нирсевимаб или плацебо соответственно. В течение 150-дневного периода после введения дозы у 2 из 12 пациентов, получающих нирсевимаб, у которых имелась LRTI, вызываемая RSV, требующая медицинского вмешательства, были выявлены антитела к лекарственному средству с титром 400 в дни 151 и 361. Пациенты, получающие нирсевимаб, которые после исходного уровня были положительными по антителам к лекарственному средству, характеризовались профилем безопасности, сходным с таковым у пациентов, получающих нирсевимаб, без антител к лекарственному средству.

Профиль безопасности и нежелательных явлений

[189] Типы и значения частоты нежелательных явлений, возникающих во время испытания, были сходными в обеих группах. Нежелательные явления, возникшие во время лечения (TEAE), через 360 дней после введения дозы в популяции пациентов согласно фактически полученному лечению обобщены в **таблице 6**.

[190] Большинство нежелательных явлений, возникающих во время лечения, были 1 или 2 степени тяжести. Нежелательные явления 3 степени тяжести или выше были зарегистрированы у 3,6% (36/987) из тех, кто получал нирсевимаб, и у 4,3% (21/491) из тех, кто получал плацебо. Частота возникновения нежелательных явлений в течение 1 дня после введения дозы в группе нирсевимаба была низкой (1,8% участников в группе нирсевимаба и 0,6% участников в группе плацебо). Все эти нежелательные явления были 1 степени тяжести и отслеживались родителями дома с помощью средств лечения, доступных без рецепта. Частота возникновения нежелательных явлений в течение 7 дней после введения дозы была сходной в обеих группах (13,4% участников в группе нирсевимаба и 12,8% участников в группе плацебо; **таблица 6**). В данный период частота возникновения нежелательных явлений в классе систем органов, ассоциированных с общими нарушениями и состояниями в участке введения, была низкой, и они возникали у 0,4% (2/491) участников в группе плацебо и у 0,6% (6/987) участников в группе нирсевимаба: они представляли собой пирексию (3 участника), дискомфорт (2 участника) и местную боль или отек в участке инъекции (3 участника).

Таблица 6. ТЕАЕ в течение 360 дней после введения дозы в популяции, пациентов согласно фактически полученному лечению

Переменная	Нирсевимаб (N=987)	Плацебо (N=491)	Всего (N=1478)
	Участники, * n (%)		
По меньшей мере одно явление:	863 (87,4)	426 (86,8)	1289 (87,2)
возникшее через 1 день или меньше после введения дозы	18 (1,8)	3 (0,6)	21 (1,4)
возникшее через 3 дня или меньше после введения дозы	56 (5,7)	23 (4,7)	79 (5,3)
возникшее через 7 дней или меньше после введения дозы	132 (13,4)	63 (12,8)	195 (13,2)
По меньшей мере одно явление, считавшееся связанным с испытываемым лекарственным средством	10 (1,0)	7 (1,4)	17 (1,2)
По меньшей мере одно явление 3 или большой степени тяжести [†]	36 (3,6)	21 (4,3)	57 (3,9)
Любое нежелательное явление с летальным исходом (5 степень тяжести)	3 (0,3)	0	3 (0,2)
По меньшей мере одно серьезное [‡] явление, считавшееся связанным с испытываемым лекарственным средством	67 (6,8)	36 (7,3)	103 (7,0)
0	0	0	0
По меньшей мере одно нежелательное явление, представляющее особый интерес [§]	1 (0,1)	0	1 (0,1)
По меньшей мере одно явление, связанное с COVID-19	7 (0,7)	7 (1,4)	14 (0,9)
По меньшей мере одно подтвержденное явление [¶] COVID-19	6 (0,6)	6 (1,2)	12 (0,8)
По меньшей мере одно явление с подозрением на COVID-19	1 (0,1)	1 (0,2)	2 (0,1)

* Участники с несколькими явлениями в одной категории учитываются в данной категории один раз. Участники с явлениями в более чем одной категории учитываются один раз в каждой из этих категорий.

† Степень 3: тяжелое; степень 4: угрожающее жизни; степень 5: смертельное.

‡ Критерии серьезных нежелательных явлений: летальное, угрожающее жизни, необходима госпитализация в стационар, продление существующей госпитализации, устойчивая или значительная инвалидность/нетрудоспособность и важное медицинское явление.

§ На основании оценки исследователя. Нежелательными явлениями, представляющими особый интерес, были гиперчувствительность, иммунокомплексное заболевание и тромбоцитопения.

¶ Подтвержденные явления COVID-19 включают COVID-19-положительные бессимптомные и симптоматические явления. Явления, которые произошли через 360 дней после введения дозы, исключались. Один участник продолжал участие и не достиг дня 361 на момент прекращения сбора данных.

[191] Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 6,8% (67/987) участников, которые получали нирсевимаб, и у 7,3% (36/491) из тех, которые получали плацебо. Исследователи считали, что ни одно из них не связано с исследуемым продуктом. Об одном нежелательном явлении, представляющем особый интерес, сообщалось у одного участника в группе нирсевимаба, у которого через 6 дней после введения дозы возникла генерализованная макулярная сыпь без каких-либо системных признаков, и это явление предположительно было связано с лечением. Не сообщалось об анафилаксии и других серьезных реакциях гиперчувствительности.

[192] До дня 361 произошло три летальных исхода (все в группе нирсевимаба). Один летальный исход по неизвестной причине произошел в день 140 у участника с задержкой физического развития. На основании сообщений о нежелательных явлениях, таких как периодическая рвота, гипогликемия и анемия, предполагалось наличие первичной хронической болезни, не диагностированной до летального исхода. Два летальных исхода (в дни 143 и 338) приписывались гастроэнтериту у участников, которые не осуществляли визит для оказания медицинской помощи по поводу этой болезни. Не было зарегистрировано ни одного летального исхода вследствие RSV или рассматриваемого исследователем, как связанного с нирсевимабом. Вышеупомянутое исследование демонстрирует, что однократная доза моноклонального антитела нирсевимаба обеспечивает существенную защиту от LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, при введении здоровым поздним недоношенным и доношенным младенцам до сезона RSV. Наблюдалась эффективность против всех случаев LRTI, требующей медицинского вмешательства, вызываемой любой причиной. Более того,

нирсевимаб хорошо переносился: только 1% участников сообщили о нежелательном явлении, связанном с лечением, а местная реактогенность и лихорадка возникали редко.

[193] Концентрация нирсевимаба, эффективная на 90%, определенная доклинически, составляла 6,8 мкг/мл (Zhu *et al.*, выше). Представленные в данном документе РК-данные подтверждают, что уровни защитных антител повышены до 150 дней после введения дозы в подгруппах по возрасту/весу тела. Данные из Южной Африки свидетельствуют о продолжении защиты в течение более чем пяти месяцев – типичной продолжительности сезона RSV.

[194] В заключение, данное испытание продемонстрировало, что нирсевимаб, моноклональное антитело к RSV с удлиненным периодом полужизни, является эффективным для предупреждения LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, у здоровых поздних недоношенных и доношенных младенцев. Применение нирсевимаба может снизить существенную нагрузку, связанную с заболеванием, и потенциально предупредить долгосрочные последствия, ассоциированные с заболеванием RSV, в общей популяции младенцев.

Дополнительный анализ объединенных данных

[195] В таблице 7 ниже показаны демографические и исходные характеристики субъектов в исследованиях фазы IIb и фазы III (MELODY) с 786 субъектами в группе плацебо и 1564 субъектами в группе, которую лечили нирсевимабом. В исследованиях оценивали этнически разнообразную популяцию, при этом медианный возраст субъектов составлял 2 месяца (в диапазоне от 1 дня до 11 месяцев), а демографические и исходные характеристики были сбалансированы между группами лечения.

Таблица 7. Демографические и исходные характеристики для дополнительного анализа объединенных данных

Характеристика	Плацебо (n=786)	Нирсевимаб (n=1564)
Количество младенцев на испытание (предполагаемая доза), n (%)		
Фаза 2b, меньше 5 кг	290 (36,9)	570 (36,4)
MELODY	496 (63,1)	994 (63,6)
Женщины, n (%)	397 (50,5)	736 (47,1)
Возраст, медианное количество месяцев (диапазон)	2,00 (0,03–10,97)	2,02 (0,03–11,10)
3,0 месяцев или меньше, n (%)	531 (67,6)	1066 (68,2)

От более 3,0 до 6,0 месяцев или меньше, n (%)	204 (26,0)	398 (25,4)
Более 6,0 месяцев, n (%)	51 (6,5)	100 (6,4)
Весовая группа в день 1, n (%)		
Менее 5 кг	482 (61,3)	973 (62,3)
5 кг или больше	304 (38,7)	589 (37,7)
Возрастная группа по гестационному возрасту, n (%)		
от 29 или больше до 32 недель или меньше	116 (14,8)	219 (14,0)
От более 32 до менее 35 недель	175 (22,3)	344 (22,0)
от 35 или больше до менее 37 недель	76 (9,7)	139 (8,9)
37 недель или больше	419 (53,3)	861 (55,1)
Раса или этническая группа, n (%)		
Американские индейцы или коренные жители Аляски	26 (3,3)	57 (3,7)
Монголоидная	24 (3,1)	39 (2,5)
Темнокожие или афроамериканцы	176 (22,4)	406 (26,0)
Коренной житель Гавайских островов или других тихоокеанских островов	8 (1,0)	12 (0,8)
Европеоидная	478 (60,8)	919 (58,9)
Другие	70 (8,9)	109 (7,0)
Несколько категорий	4 (0,5)	18 (1,2)

n (%)	MA LRTI, вызываемая RSV			MA LRTI, вызываемая RSV, с госпитализацией			MA LRTI (очень тяжелой степени), вызываемая RSV			MA LRTI (все причины)			Респираторная болезнь MA (все причины) с госпитализацией		
	Плацибо (n равняется 51)	Пирсевимаб (n равняется 19)	Всего (N равняется 70)	Плацибо (n равняется 21)	Пирсевимаб (n равняется 9)	Всего (N равняется 30)	Плацибо (n равняется 18)	Пирсевимаб (n равняется 5)	Всего (N равняется 23)	Плацибо (n равняется 149)	Пирсевимаб (n равняется 191)	Всего (n равняется 340)	Плацибо (n равняется 51)	Пирсевимаб (n равняется 57)	Всего (N равняется 108)
Повышенная частота дыхания	30 (58,8)	11 (57,9)	41 (58,6)	14 (66,7)	5 (55,6)	19 (63,3)	13 (72,2)	2 (40,0)	15 (65,2)	63 (42,3)	92 (48,2)	155 (45,6)	25 (49,0)	34 (59,6)	59 (54,6)
Гипоксемия	20 (39,2)	5 (26,3)	25 (35,7)	11 (52,4)	3 (33,3)	14 (46,7)	10 (55,6)	3 (60,0)	13 (56,5)	33 (22,1)	26 (13,6)	59 (17,4)	18 (35,3)	19 (33,3)	37 (34,3)
Уровень O ₂ меньше 92%	10 (19,6)	4 (21,1)	14 (20,0)	7 (33,3)	3 (33,3)	10 (33,3)	7 (38,9)	3 (60,0)	110 (43,5)	17 (11,4)	15 (7,9)	32 (9,4)	11 (21,6)	15 (26,3)	26 (24,1)
Уровень O ₂ меньше 90%	5 (9,8)	2 (10,5)	7 (10,0)	5 (23,8)	2 (22,2)	7 (23,3)	5 (27,8)	2 (40,0)	7 (30,4)	10 (6,7)	12 (6,3)	22 (6,5)	8 (15,7)	13 (22,8)	21 (19,4)
Острая NVF	3 (5,9)	1 (5,3)	4 (5,7)	3 (14,3)	1 (11,1)	4 (13,3)	3 (16,7)	1 (20,0)	4 (17,4)	5 (3,4)	7 (3,7)	12 (3,5)	6 (11,8)	8 (14,0)	14 (13,0)
NOA	3 (5,9)	0 (0,0)	3 (4,3)	3 (14,3)	0 (0,0)	3 (10,0)	3 (16,7)	0 (0,0)	3 (13,0)	7 (4,7)	2 (1,0)	9 (2,6)	7 (13,7)	2 (3,5)	9 (8,3)
Раздувание крыльев носа	12 (23,5)	6 (31,6)	18 (25,7)	9 (42,9)	4 (44,4)	13 (43,3)	8 (44,4)	2 (40,0)	10 (43,5)	18 (12,1)	25 (13,1)	43 (12,6)	13 (25,5)	14 (24,6)	27 (25,0)
Ретракции	42 (82,4)	12 (63,2)	54 (77,1)	21 (100,0)	7 (77,8)	28 (93,3)	18 (100,0)	4 (80,0)	22 (95,7)	64 (43,0)	70 (36,6)	134 (39,4)	35 (68,6)	20 (70,2)	75 (69,4)
Крихтение	3 (5,9)	5 (26,3)	8 (11,4)	2 (9,5)	3 (33,3)	5 (16,7)	2 (11,1)	3 (60,0)	5 (21,7)	7 (4,7)	5 (2,6)	12 (3,5)	4 (7,8)	2 (3,5)	6 (5,6)
Обезвоживание	3 (5,9)	1 (5,3)	4 (5,7)	3 (14,3)	1 (11,1)	4 (13,3)	3 (16,7)	1 (20,0)	4 (17,4)	6 (4,0)	6 (3,1)	12 (3,5)	7 (13,7)	6 (10,5)	13 (12,0)

Таблица 8. Факторы, указывающие на степень тяжести заболевания, в случаях LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, через 150 дней после введения дозы

В случае младенцев с несколькими явлениями в анализ включается только первое явление.

NVF означает острую гипоксическую или дыхательную недостаточность; LRTI означает инфекцию нижнего респираторного тракта; MA означает "требующая медицинского вмешательства"; NOA означает впервые выявленное апноэ; RSV означает респираторно-синцитиальный вирус.

[196] Нирсевимаб демонстрировал устойчивую эффективность при лечении инфекции нижнего респираторного тракта, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, различных степеней тяжести (фиг. 6 и таблица 8), а также среди подгрупп (фиг. 7). Кроме того, нирсевимаб демонстрировал эффективность в отношении инфекции нижнего респираторного тракта, вызываемой любой причиной, требующей медицинского вмешательства, а также в отношении респираторной болезни, вызываемой любой причиной, с госпитализацией. См. фиг. 6. Хотя демонстрируемая эффективность в отношении LRTI, вызываемой любой причиной, не исключает "замены" RSV другим патогеном, она все же дает уверенность в том, что любая потенциальная возможность "замены" перевешивается общей пользой лечения нирсевимабом.

[197] Как показано на фиг. 8, эффективность нирсевимаба в отношении инфекции нижнего респираторного тракта, требующей медицинского вмешательства, сохранялась на протяжении 150 дней (5 месяцев).

[198] Использование субъектами ресурсов здравоохранения при стационарном лечении характеризовалось тенденцией к снижению при применении нирсевимаба по сравнению с применением плацебо. Показатели использования ресурсов здравоохранения при стационарном лечении включали поступление в больницу, поступление в отделение интенсивной терапии (ICU), постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP)/назальную канюлю с высоким расходом (HFNC), механическую вентиляцию легких и использование дополнительного кислорода. См. фиг. 9. Лечение нирсевимабом также было ассоциировано с меньшим количеством амбулаторных визитов и меньшим применением антибиотиков по сравнению с плацебо. См. фиг. 10.

[199] Эти результаты согласуются с вышеописанными результатами в том, что нирсевимаб представляет собой антитело длительного действия, которое обеспечивает защиту от RSV в течение по меньшей мере одного сезона при введении однократной дозы с эффективностью при инфекции нижнего респираторного тракта, вызываемой RSV, при инфекции нижнего респираторного тракта, вызываемой любой причиной, требующей медицинского вмешательства, и в отношении госпитализации вследствие инфекции нижнего респираторного тракта, вызываемой любой причиной, при любой степени тяжести заболевания. Нирсевимаб также обладает ассоциированными с этим преимуществами, заключающимися в сокращении стационарного лечения, количества амбулаторных визитов и применения антибиотиков.

Пример 3. Нирсевимаб для предупреждения RSV: уровни нейтрализующих антител после введения однократной дозы

[200] Два глобальных плацебо-контролируемых исследования продемонстрировали, что нирсевимаб уменьшает количество случаев LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, по сравнению с плацебо на протяжении всего сезона RSV (фаза III: MELODY; здоровые доношенные и поздние недоношенные младенцы; 74,5%; фаза IIb: здоровые недоношенные младенцы, 70,1% (95% CI, от 52,3 до 81,2, p меньше 0,001)). Уровни нейтрализующих антител к RSV (Nab к RSV) измеряли в ходе этих исследований в до дня 361.

[201] Как описано выше, младенцев рандомизировали в соотношении 2:1 для получения одной внутримышечной инъекции нирсевимаба или плацебо до их первого сезона RSV. Образцы сыворотки крови, собранные до и после введения дозы, тестировали в валидированном анализе нейтрализации RSV; уровни Nab к RSV указаны в международных единицах (ME)/мл.

[202] Уровни Nab к RSV определяли количественно путем интерполяции с применением эталонной стандартной кривой, полученной для серийно разбавленной объединенной сыворотки крови, откалиброванной согласно 1-му международному стандарту для антисыворотки к RSV – NIBSC 16/284 (также называемому эталонным стандартом A RSV ВОЗ).

[203] В целом, доступные данные имелись для 1402 младенцев из MELODY и 741 младенца из фазы IIb. Исходные средние геометрические значения уровней Nab к RSV были сходными в обоих исследованиях (MELODY, 134 ME/мл; фаза IIb, 87 ME/мл). В день 151 пациенты, получающие нирсевимаб, демонстрировали уровни Nab к RSV, которые были в примерно 50 раз более высокими (MELODY, 6901 ME/мл; фаза IIb, 4799 ME/мл) по сравнению с исходным уровнем, при этом самые высокие уровни были зафиксированы в день 31 в MELODY (19711 ME/мл) и в день 91 в фазе IIb (8479 ME/мл); уровни оставались в более чем 5 раз более высокими до дня 361 (MELODY, 978 ME/мл; фаза IIb, 739 ME/мл). В день 361 у пациентов, получающих плацебо, без подтвержденной инфекции, вызываемой RSV, во время исследований, уровни Nab к RSV составляли 38-48 ME/мл; у пациентов, получающих нирсевимаб, уровни Nab к RSV составляли 757-982 ME/мл, что в более чем 19 раз выше, чем у пациентов, получающих плацебо, без подтвержденной инфекции, вызываемой RSV. См. фиг. 11A-11B.

[204] В заключение, после иммунизации нирсевимабом уровни Nab к RSV в день 151 были в примерно 50 раз более высокими, чем исходные уровни. Уровни Nab к RSV оставались высокими до дня 361, что свидетельствует о защите, сохраняющейся более чем 151 день.

Дополнительный анализ данных по Nab

[205] Проводили обновленный анализ данных от 1402 младенцев из MELODY и 741 младенца из фазы IIb. В день 151 пациенты, получающие нирсевимаб, демонстрировали уровни Nab к RSV, которые были в примерно 50 раз более высокими (MELODY, 6901 ME/мл; фаза IIb, 4799 ME/мл) по сравнению с исходным уровнем, при этом самые высокие уровни были зафиксированы в день 31 в MELODY (19737 ME/мл) и в день 91 в фазе IIb (8479 ME/мл). Уровни Nab к RSV оставались в более чем 7 раз более высокими, чем исходный уровень, до дня 361 (MELODY, 978 ME/мл; фаза IIb, 739 ME/мл). В день 361 у пациентов, получающих плацебо, без подтвержденной инфекции, вызываемой RSV, во время исследований, низкие уровни Nab к RSV составляли 38-48 ME/мл по сравнению с 151-162 ME/мл у пациентов, получающих плацебо, с подтвержденной инфекцией, вызываемой RSV; у пациентов, получающих нирсевимаб, уровни Nab к RSV составляли 757-979 ME/мл, что в более чем 19 раз выше, чем у пациентов, получающих плацебо, без подтвержденной инфекции, вызываемой RSV, и в более чем 3 раза выше, чем у пациентов, получающих плацебо, с подтвержденной инфекцией, вызываемой RSV. См. фиг. 12A-12B.

[206] В пределах каждого исследования сходные уровни Nab к RSV наблюдались на исходном уровне независимо от полушария, пола или группы лечения. При сравнении двух исследований более низкие уровни Nab к RSV наблюдались у недоношенных младенцев из исследования фазы IIb по сравнению с поздними недоношенными и доношенными младенцами в MELODY. Младенцы в возрасте более 6 месяцев на исходном уровне характеризовались самыми низкими уровнями Nab к RSV. См. фиг. 13A-13B.

Пример 4. Объединенная эффективность нирсевимаба в отношении LRTI, вызываемой RSV, у недоношенных и доношенных младенцев

[207] Нирсевимаб снижал частоту возникновения инфекции нижнего респираторного тракта, вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), требующей медицинского вмешательства (МА), в двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (фаза IIb [NCT02878330]: очень и умеренно недоношенные младенцы в гестационном возрасте от 29 или больше до менее 35 недель) [wkGA], эффективность 70,1%; фаза III: MELODY [NCT03979313], здоровые доношенные и поздние недоношенные младенцы в wkGA 35 недель или больше, эффективность 74,5%). В данном примере представлен объединенный анализ эффективности нирсевимаба у доношенных и недоношенных младенцев в wkGA 29 недель или больше до дня 151.

[208] Младенцев рандомизировали в соотношении 2:1 для получения либо внутримышечной инъекции нирсевимаба (менее 5 кг, 50 мг; 5 кг или больше, 100 мг), либо плацебо до их первого сезона RSV. Объединяли данные из исследований фазы IIb и MELODY для тех младенцев, в отношении которых применяли оптимизированную схему введения доз (т. е. младенцев весом менее 5 кг при введении доз и получающих дозу 50 мг из фазы IIb и всех младенцев в MELODY), для оценки эффективности (снижения относительного риска по сравнению с плацебо) в отношении MA LRTI, вызываемой RSV, включая госпитализацию вследствие LRTI, вызываемой RSV, различных степеней тяжести.

[209] В фазу IIb включали только младенцев весом менее 5 кг, поскольку в данном исследовании младенцы получали 50 мг, независимо от возраста и веса. MA LRTI, вызываемую RSV, определяли как ПЦР-положительный RSV при тестировании в центральной лаборатории, признак поражения LRT с наличием по меньшей мере одного из сухих хрипов, хрипящих звуков, влажных хрипов или свистящего дыхания, и по меньшей мере один признак, указывающий на степень тяжести, включая повышенную частоту дыхания (60 или больше вдохов/мин., возраст менее 2 месяцев; 50 или больше вдохов/мин, возраст 2-6 месяцев; 40 или больше вдохов/мин, возраст более 6 месяцев), гипоксемию в комнатном воздухе (насыщение O₂ менее 95% при 1800 м или меньше, менее 92% при более 1800 м) или клинические признаки респираторного дистресса (впервые выявленное апноэ, ретракции, кряхтение, раздувание крыльев носа, острая гипоксическая или дыхательная недостаточность, обезвоживание вследствие респираторного дистресса).

[210] В целом было включено 860 младенцев из фазы IIb (медианный возраст на момент рандомизации: 1,60 [диапазон 0,1-6,4] месяца; женский пол: 47,6%) и 1490 младенцев из MELODY (медианный возраст на момент рандомизации: 2,60 [0,03-11,10] месяца; женский пол: 48,4%). Демографические данные во всех исследованиях были сопоставимы, за исключением гестационного возраста (GA) и возраста на момент рандомизации. Нирсевимаб характеризовался эффективностью 79,5% в отношении MA LRTI, вызываемой RSV, 77,3% в отношении LRTI, вызываемой RSV, требующей госпитализации, и 86,0% в отношении LRTI, вызываемой RSV, очень тяжелой степени до дня 151 (фиг. 14). Устойчивая эффективность наблюдалась в следующих подгруппах: возраст на момент рандомизации, пол, происхождение, вес и географический регион, а также по конечным точкам с заболеванием различной степени тяжести.

[211] В заключение, в объединенном анализе двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований профилактика с помощью нирсевимаба

продемонстрировала устойчивую эффективность при LRTI, вызываемой RSV, различной степени тяжести до дня 151.

Пример 5. Фармакокинетика и зависимость воздействие-ответ нирсевимаба в популяции в отношении респираторно-синцитиального вируса у младенцев, включая младенцев с повышенным риском развития заболевания тяжелой степени

[212] В двух глобальных базовых плацебо-контролируемых исследованиях нирсевимаб снижал количество случаев RSV-подтвержденной инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), требующей медицинского вмешательства, по сравнению с плацебо в течение сезона RSV (фаза III NCT03979313: MELODY, здоровые доношенные и поздние недоношенные младенцы, 74,5%; фаза Ib NCT02878330): здоровые недоношенные младенцы, 70,1%). В третьем рандомизированном базовом паливизумаб-контролируемом исследовании (фаза II/III NCT03959488: MEDLEY) оценивали нирсевимаб у младенцев с более высоким риском развития заболевания, вызываемого RSV, тяжелой степени, включая чрезвычайно недоношенных младенцев (гестационный возраст менее 29 недель), младенцев с хроническим заболеванием легких (CLD), рожденных преждевременно, и/или с врожденным пороком сердца (CHD). Младенцы в MEDLEY получали либо одну дозу нирсевимаба (младенцы, весящие менее 5 кг, 50 мг; 5 кг или больше, 100 мг), затем четыре дозы плацебо один раз в месяц или пять доз паливизумаба один раз в месяц (15 мг/кг).

[213] Эффективность в исследовании MEDLEY устанавливали на основе фармакокинетической экстраполяции. Экстраполяция основана на предположениях о сходной зависимости воздействие-ответ в педиатрических популяциях, что обосновано механизмом действия нирсевимаба (связывание с RSV, предупреждающее проникновение вируса в клетку), отсутствием эндогенных мишеней и сопоставимой вирусной этиологией. Описанные ниже анализы осуществляли для подтверждения экстраполяции эффективности из фазы Ib и MELODY на исследование MEDLEY.

[214] Нирсевимаб вводили в виде однократной IM-инъекции. В исследованиях MELODY и MEDLEY применяли введение доз в зависимости от веса (менее 5 кг, 50 мг; 5 кг или больше, 100 мг); в фазе Ib все младенцы получали 50 мг. Фармакокинетические данные, объединенные в ходе исследований, анализировали с использованием популяционного фармакокинетического подхода. Целевую эффективность воздействия определяли на основе анализа зависимости воздействие-ответ в первичной конечной точке (MALRTI, вызываемая RSV, в течение 150 дней после введения дозы), объединенной из

исследований фазы IIb и MELODY. Индивидуальные воздействия у субъектов в MEDLEY сравнивали с целевым воздействием, при этом цель заключалась в том, чтобы более 80% младенцев превышали целевой показатель, чтобы сделать вывод об успешной экстраполяции.

[215] Фармакокинетическая модель нирсевимаба, включающая эффекты веса тела и постменструального возраста, адекватно описывала данные. Не было обнаружено какой-либо разницы в фармакокинетике у младенцев с CLD или CHD. Было определено, что целевым воздействием для эффективности является площадь под кривой (AUC), составляющая более 12,8 день·мг/мл.

[216] В общей популяции MEDLEY 94,3% (558/592) младенцев характеризовались воздействием, превышающим целевой показатель, и соответствующие числа в подгруппах, представляющих особый интерес, были следующими: 94,1% (128/136) младенцев с CLD, рожденных преждевременно, 80,3% (53/66) младенцев с CHD и 93,6% (44/47) чрезвычайно недоношенных младенцев в GA менее 29 недель без CLD или CHD.

[217] В заключение следует отметить, что нирсевимаб обеспечивает защиту от заболевания, вызываемого RSV, у младенцев с более высоким риском развития заболевания, вызываемого RSV, тяжелой степени.

Способы определения целевого воздействия для эффективности

[218] Зависимость воздействие-ответ для LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, в течение 150 дней после введения дозы оценивали на основе объединенных данных из испытания фазы 2b и MELODY (популяции, которые лечили с помощью нирсевимаба или плацебо), чтобы определить целевое воздействие для эффективности. Время до первого явления оценивали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса, стратифицированной по исследованию и возрастной группе при введении дозы (менее 3,0 месяца, 3,0-6,0 месяца или больше и более 6,0 месяца), с площадью под кривой зависимости концентрация-время (AUC; получена на основе индивидуальных оценок клиренса на исходном уровне из популяционной PK-модели) в качестве показателя воздействия. AUC разделяли на четыре интервала на основе квартилей воздействия, определенных в испытании фазы 2b.

[219] Кривая Каплана-Мейера для времени до первого случая LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, до дня 151 по исследованию и интервалу воздействия или плацебо показана на фиг. 15A. Анализ зависимости воздействие-ответ продемонстрировал, что AUC выше первого квартиля (больше 12,8 мг·дни/мл) обеспечивает значительную защиту от LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского

вмешательства, по сравнению с плацебо (p меньше 0,001) с соотношением рисков менее 0,3 (фиг. 15A и 15B). Соотношение рисков для воздействий ниже первого квартиля было ниже (0,48), что подтверждает AUC больше 12,8 мг•дни/мл в качестве целевого воздействия (фиг. 15B).

Пример 6. Отсутствие временной распространенности и географического распределения ускользящих от нирсевимаба вариантов среди глобальных штаммов RSV с 1956 года

[220] Сайт связывания нирсевимаба был исторически очень консервативным, однако недостаток недавних проспективных геномных данных ограничивает изучение временной эволюции и паттернов передачи потенциальных ускользящих вариантов. В данном примере представлены временная распространенность, географическое разнообразие и профили устойчивости глобальных изолятов RSV, содержащих замены в сайте связывания нирсевимаба, до 2021 года.

[221] RSV-положительные образцы, преимущественно от младенцев, собирали и секвенировали в рамках текущих молекулярно-эпидемиологических исследований INFORM-RSV (глобальное) и OUTSMART-RSV (США) (2015-2021 гг.). Дополнительные последовательности F-белка RSV получали из GenBank NCBI (1956-2016 гг.). Идентифицированные замены F-белка RSV в сайте связывания нирсевимаба (AA 62-69 и AA 196-212) по сравнению с эталонными штаммами NLD 2013 оценивали в анализе восприимчивости рекомбинантного RSV к нейтрализации.

[222] В целом было собрано и проанализировано 2385 опубликованных последовательностей F-белка RSV из 37 стран (A RSV: N равняется 1525; B RSV: N равняется 860) и 5675 проспективных последовательностей F-белка RSV из 17 стран (A RSV: N равняется 2875; B RSV: N равняется 2800). Во время клинической разработки нирсевимаба с 2016 г. по 2021 г. более чем 98% аминокислот в сайте связывания нирсевимаба остались высококонсервативными во всех 25 положениях A RSV и в 23 из 25 положений B RSV. В 2015 г. среди циркулирующих штаммов B RSV в сайте связывания нирсевимаба появились полиморфизмы I206M:Q209R (которые сохраняют восприимчивость к нейтрализации нирсевимабом). Варианты F-белка B RSV со сниженной восприимчивостью к нейтрализации нирсевимабом периодически выявлялись в нескольких различных странах при низких значениях частоты возникновения (менее 1,0%), включая L203I (США, 1993 г.; 3005-кратно), K65Q:K68N (Кения, 2012 г.; 1239-кратно), K68Q:S211N (Нидерланды и Тайвань, 2005-2007 гг.; 35,7-кратно), N201S (Южная Африка, 2017 г.; 126,7-кратно), K68Q:I206M:Q209R (Япония, 2018 г.; 46,4-кратно),

N201T:I206M:Q209R (США, 2018 г.; более чем 417,8-кратно) и K68N (Канада, 2019 г.; 29,9-кратно). Нирсевимаб нейтрализовал все другие варианты F-белка А и В RSV, содержащие замены в сайте связывания, идентифицированные как в Северном, так и в Южном полушариях.

[223] В заключение, с 1956 г. сайт связывания нирсевимаба оставался высококонсервативным среди циркулирующих штаммов RSV. Ускользящие от нирсевимаба варианты встречаются редко, и их геовременная частота не повышается.

Пример 7. Объединенный анализ устойчивости к нирсевимабу в течение 150 дней после введения дозы у недоношенных и доношенных младенцев

[224] В двух глобальных плацебо-контролируемых исследованиях нирсевимаб, моноклональное антитело к белку (F) RSV в конформации до слияния с удлиненным периодом полужизни, снижал количество случаев LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства (МА), по сравнению с плацебо в течение всего сезона RSV (фаза III: MELODY, здоровые доношенные и поздние недоношенные младенцы, 74,5%; фаза IIb: исследование 3, здоровые недоношенные младенцы, 70,1%). В данном примере обобщены анализы устойчивости подтвержденных посредством RT-PCR изолятов RSV от субъектов в течение 150 дней после введения дозы.

[225] Младенцев рандомизировали в соотношении 2:1 для получения одной внутримышечной инъекции нирсевимаба или плацебо до их первого сезона RSV. Изоляты RSV, подтвержденные посредством RT-PCR, подвергали генотипическим анализам F-белка RSV и фенотипическим анализам идентифицированных замен в анализе восприимчивости рекомбинантного RSV к нейтрализации.

[226] В объединенном анализе предполагаемой дозы в фазе 2b (исследование 3; 50 мг нирсевимаба, если менее 5 кг при введении дозы) и MELODY (50 или 100 мг нирсевимаба, если менее 5 кг или 5 кг или больше при введении дозы соответственно) ни у одного субъекта с МА LRTI, вызываемой RSV, не было изолята RSV, содержащего замены, ассоциированные с устойчивостью к нирсевимабу, в какой-либо из групп лечения (нирсевимаб, А RSV: 0/14 и В RSV: 0/5; плацебо, А RSV: 0/35 и В RSV: 0/16). В исследовании 3 (50 мг нирсевимаба, если 5 кг или больше при введении дозы) у 2/18 субъектов в группе нирсевимаба и 0/20 субъектов в группе плацебо с МА LRTI, вызываемой RSV, был изолят RSV, содержащий замены I64T+K68E+I206M+Q209R (более чем 447-кратно) или N208S (более чем 387-кратно) в сайте связывания нирсевимаба, что обуславливало снижение восприимчивости к нейтрализации нирсевимабом (нирсевимаб, А RSV: 0/9 и В RSV: 2/9; плацебо, А RSV: 0/10 и В RSV: 0/10). Субъекты с изолятами

RSV, несущими вариации последовательности F-белка, которые сохраняли восприимчивость к нейтрализации нирсевимабом, были сбалансированы между группами лечения без какой-либо ассоциации со степенью тяжести заболевания, вызываемого RSV. Ни у одного субъекта с MA LRTI, вызываемой RSV (не определенной согласно протоколу), или с госпитализацией вследствие какой-либо болезни, вызываемой RSV, не было изолята RSV, характеризующегося устойчивостью к нирсевимабу.

[227] В заключение, отсутствие устойчивости к нирсевимабу после иммунизации в рекомендуемой дозе подтверждает эффективность и нейтрализующую активность нирсевимаба в отношении обоих штаммов А и В RSV на протяжении всего сезона RSV.

Пример 8. Безопасность нирсевимаба для предупреждения респираторно-синцитиального вируса у детей с ослабленным иммунитетом: исследование MUSIC фазы 2.

[228] В данном примере представлен промежуточный анализ безопасности испытания MUSIC (NCT04484935), 12-месячного открытого неконтролируемого исследования фазы 2 с однократным введением дозы для оценки безопасности и переносимости нирсевимаба, а также фармакокинетики и образования антител к лекарственному средству у детей с ослабленным иммунитетом в возрасте 24 месяца или меньше.

[229] Дети в возрасте менее 12 месяцев, вступающие в свой первый сезон RSV, получали однократную внутримышечную (ИМ) инъекцию 50 мг нирсевимаба, если вес тела составлял менее 5 кг, или 100 мг, если вес тела составлял 5 кг или больше; дети в возрасте от более 12 до менее 24 месяцев, вступающие в свой второй сезон RSV, получали однократную ИМ-инъекцию 200 мг нирсевимаба. Подкатегории субъектов с ослабленным иммунитетом на момент подписания информированного согласия были следующими: А) первичный иммунодефицит; В) инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека; С) трансплантация органа или костного мозга в анамнезе; D) получающие иммуносупрессивную химиотерапию; E) получающие системную терапию высокими дозами кортикостероидов или F) получающие другую иммуносупрессивную терапию. Нежелательные явления (AE), серьезные AE (SAE), AE, представляющие особый интерес (AESI; гиперчувствительность немедленного типа, включая анафилаксию, иммунокомплексное заболевание или тромбоцитопению), а также впервые выявленное хроническое заболевание (NOCD) оценивали в течение 12 месяцев последующего наблюдения. Нежелательные явления классифицировали по степени тяжести в

соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака.

[230] Всего до 28 февраля 2022 г. в исследование было включено 100 детей с ослабленным иммунитетом в возрасте 24 месяца или меньше из Японии (n равняется 26), Украины (n равняется 21), США (n равняется 19), Южной Африки (n равняется 14), Испании (n равняется 10), Бельгии (n равняется 6), Польши (n равняется 3) и Великобритании (n равняется 1). Из них запланированный промежуточный анализ проводили у 60 детей, которые были включены в исследование до 31 декабря 2021 г. и имели данные, полученные в ходе последующего наблюдения в течение 151 дня или больше после введения дозы (дата окончания 16 мая 2022 г.), или у которых лечение было прекращено на раннем этапе. У всех детей на исходном уровне имелись серьезные, сложные первичные медицинские состояния: 28 были в подкатегории А с ослабленным иммунитетом, 1 был в подкатегории В, 12 были в подкатегории С, 9 были в подкатегории D, 17 были в подкатегории Е, и 9 были в подкатегории F. Один ребенок мог относиться к нескольким подкатегориям с ослабленным иммунитетом.

[231] Все АЕ, которые согласно оценке исследователя были связаны с лечением, были 1 или 2 степени тяжести. Нирсевимаб, согласно мнению исследователя, не был связан с какими-либо SAE или NOCD. О каком-либо случае анафилаксии не сообщалось. О какой-либо серьезной реакции гиперчувствительности не сообщалось. Один летальный исход (причина неизвестна) произошел через 124 дня после введения дозы; при этом исследователем было установлено, что это не связано с лечением.

[232] Этот промежуточный анализ демонстрирует, что IM-введение однократной дозы нирсевимаба хорошо переносилось и демонстрировало благоприятный профиль безопасности у детей с ослабленным иммунитетом в возрасте 24 месяца или меньше. Введение нирсевимаба один раз за сезон RSV потенциально способно удовлетворить значительные неудовлетворенные медицинские потребности в предупреждении инфекции, вызываемой RSV, у детей с ослабленным иммунитетом из группы высокого риска.

Пример 9. Нирсевимаб для предупреждения заболевания, вызываемого RSV, у здоровых поздних недоношенных и доношенных младенцев: последующее наблюдение в течение второго сезона RSV

[233] Нирсевимаб представляет собой высоконейтрализующее моноклональное антитело с удлинённым периодом полужизни, составляющим примерно 70 дней. В испытании MELODY фазы 3 было показано, что он защищает доношенных и поздних

недоношенных младенцев в течение их первого сезона респираторно-синцитиального вируса (RSV) от инфекций нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемых RSV, требующих медицинского вмешательства (MA) (гестационный возраст 35 недель или больше, эффективность 74,5%; NCT03979313).

[234] Антителозависимое усиление (ADE) теоретически могло происходить, когда антитела, отличные от нейтрализующих, или антитела в субнейтрализующих концентрациях связываются с вирусными антигенами без блокирования или устранения инфекции. Чтобы решить эту проблему, младенцы подвергались последующему наблюдению в течение второго сезона RSV (510 дней после введения дозы) без повторного введения доз, чтобы оценить теоретический риск развития ADE в условиях низких концентраций нирсевимаба. В данном примере представлены значения частоты возникновения и степень тяжести заболевания MA LRTI, вызываемого RSV, в течение второго сезона RSV.

[235] Младенцев рандомизировали в соотношении 2:1 для получения одной внутримышечной инъекции нирсевимаба (младенцы с весом менее 5 кг при введении дозы получали 50 мг; младенцы с весом 5 кг или больше получали 100 мг) или плацебо до их первого сезона RSV. Младенцы подвергались последующему наблюдению для выявления случаев MA LRTI, вызываемой RSV, в течение периода 17 месяцев после введения дозы. Случаи MA LRTI, вызываемой RSV, соответствовали предварительно установленным клиническим критериям степени тяжести заболевания и их подтверждали посредством полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой в режиме реального времени. "Все причины" относятся к любому случаю LRTI или респираторной болезни, требующих медицинского вмешательства, и включают случаи MA LRTI, вызываемой RSV.

[236] В целом, 1490 младенцев рандомизировали и включали в популяцию с назначенным лечением (994 в группе нирсевимаба и 496 в группе плацебо), из которых 1446 (964 в группе нирсевимаба и 482 в группе плацебо) подвергались последующему наблюдению в течение второго сезона. В первый сезон частота возникновения MA LRTI, вызываемой RSV, составляла 1,2% у пациентов, получающих нирсевимаб, и 5,0% у пациентов, получающих плацебо. Во втором сезоне частота возникновения была ниже и составляла 0,7% и 0,4% в случае пациентов в группах нирсевимаба и плацебо соответственно (таблица 9). Случаи MA LRTI, вызываемой RSV, требующей госпитализации, во втором сезоне отсутствовали. Также частота возникновения MA LRTI, вызываемой любой причиной, и частота госпитализации вследствие респираторной болезни, вызываемой любой причиной, была сбалансирована между группами лечения во втором сезоне.

[237] В заключение следует отметить, что частота возникновения MA LRTI, вызываемой RSV, во втором сезоне RSV была низкой и сбалансированной в группах лечения. Не было каких-либо доказательств развития ADE у пациентов, получающих нирсевимаб.

Таблица 9. Частота возникновения LRTI, вызываемой RSV, при определении различных случаев в течение двух сезонов RSV в исследовании MELODY (в течение 511 дней после введения дозы, популяция ITT)

Определение, n (%)	Первый сезон RSV: до дня 151		Второй сезон RSV: дни 361-511	
	Плацебо (n=496)	Нирсевимаб (n=994)	Плацебо (n=482)	Нирсевимаб (n=964)
MA LRTI, вызываемая RSV	25 (5,0)	12 (1,2)	2 (0,4)	7 (0,7)
MA LRTI, вызываемая RSV, с госпитализацией	8 (1,6)	6 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Все случаи MA LRTI (любая причина)*	78 (15,7)	96 (9,7)	22 (4,6)	37 (3,8)
Все случаи респираторного заболевания MA с госпитализацией (любая причина)*.	16 (3,2)	24 (2,4)	3 (0,6)	4 (0,4)

*Любая LRTI, требующая медицинского вмешательства, или респираторная болезнь, которые не соответствовали определению, применяемому в отношении MA LRTI, вызываемой RSV

ITT означает "с назначенным лечением"; LRTI означает инфекцию нижнего респираторного тракта; MA означает "требующая медицинского вмешательства"; RSV означает респираторно-синцитиальный вирус.

Пример 10. Безопасность и эффективность нирсевимаба при лечении инфекции нижнего респираторного тракта, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, у всех младенцев, включенных в испытание MELODY фазы 3

[238] В испытании MELODY фазы 3 (n равняется 1490) оценивали нирсевимаб, моноклональное антитело, вводимое в однократной дозе, с удлиненным периодом полужизни и продемонстрировали эффективность 74,5% (95% CI 49,6, 87,1; NCT03979313) в отношении инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI; первичная

конечная точка), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), требующей медицинского вмешательства (МА), у поздних недоношенных и доношенных младенцев. В данном примере обобщены данные по безопасности и эффективности для всех 3012 младенцев, включенных в исследование MELODY.

[239] Младенцев рандомизировали в соотношении 2:1 для получения одной внутримышечной инъекции нирсевимаба (50 мг, если менее 5 кг при введении дозы; 100 мг, если 5 кг или больше при введении дозы) или плацебо до их первого сезона RSV. Включение в исследование началось 23 июля 2019 г. и после приостановки вследствие пандемии COVID-19 завершилось 22 октября 2021 г. Нежелательные явления (АЕ) отслеживали в течение 360 дней после введения дозы у всех младенцев, которых лечили. Частоту возникновения МА LRTI, вызываемой RSV, отслеживали в течение 150 дней после введения дозы у всех рандомизированных младенцев. Случаи соответствовали предварительно определенным клиническим критериям степени тяжести заболевания и были подтверждены в лаборатории. Ген G RSV секвенировали и сравнивали с эталонными штаммами А или В RSV для субтипирования.

[240] В целом дозы вводили 2994 младенцам (1998 в группе нирсевимаба, 996 в группе плацебо). Большинство младенцев (93,9% в группе нирсевимаба; 93,5% в группе плацебо) завершили 150 дней последующего наблюдения после введения дозы, из которых почти половина (48,0% в группе нирсевимаба, 48,1% в группе плацебо) завершили 360 дней на момент проведения данного анализа.

[241] Частота возникновения АЕ в группах лечения была сходной (таблица 10). На момент проведения данного анализа у пациентов, получающих нирсевимаб, произошло четыре летальных исхода, и они были оценены как не связанные с лечением; среди пациентов, получающих плацебо, летальных исходов не было.

Таблица 10. Частота возникновения нежелательных явлений в течение 360 дней после введения дозы (популяция для оценки безопасности)*

Явление, n (%)	Плацебо (N=996)	Нирсевимаб (N=1998)
1 или больше АЕ	815 (81,8)	1673 (83,7)
1 или больше АЕ, связанных с лечением	15 (1,5)	25 (1,3)
1 или больше АЕ со степенью тяжести 3 или больше	38 (3,8)	61 (3,1)

Явление, n (%)	Плацебо (N=996)	Нирсевимаб (N=1998)
1 или больше АЕ, связанных с лечением, со степенью тяжести 3 или больше	1 (0,1)	1 (0,1)
Летальные исходы	0 (0,0)	4 (0,2) [†]
1 или больше SAE	74 (7,4)	125 (6,3)
1 или больше SAE, связанных с лечением	1 (0,1)	0 (0,0)
1 или больше SAE и/или АЕ со степенью тяжести 3 или больше	76 (7,6)	132 (6,6)
1 или больше AESI на основании оценки исследователя [‡]	0 (0,0)	4 (0,2)
1 или больше AESI на основании выбранных предпочтительных терминов MedDRA [‡]	230 (23,1)	468 (23,4)
1 или больше AESI, связанных с лечением, на основании выбранных предпочтительных терминов MedDRA [‡]	2 (0,2)	10 (0,5)
1 или больше кожных реакций, связанных с лечением	3 (0,3)	12 (0,6)
1 или больше NOCD	2 (0,2)	3 (0,2)
1 или больше NOCD, связанных с лечением	0 (0,0)	0 (0,0)
1 или больше явлений, связанных с COVID-19	44 (4,4)	72 (3,6)
1 или больше явлений с подтвержденным COVID-19 [§]	41 (4,1)	62 (3,1)
1 или больше явлений с подозрением на COVID-19 [¶]	3 (0,3)	10 (0,5)

*Все пациенты, которые были рандомизированы и получали какое-либо лечение. На момент проведения данного анализа примерно 48% детей завершили 360 дней последующего наблюдения после введения дозы.

[†]1) День 139, причина не установлена. У младенца имелось подозрение на недиагностированное метаболическое заболевание; 2) день 334, острый гастроэнтерит; 3) день 144, острый гастроэнтерит; 4) день 290, перелом основания черепа в результате дорожно-транспортного происшествия. Все четыре летальных исхода были оценены исследователем как не связанные с лечением.

[‡]Включены гиперчувствительность (включая анафилаксию), иммунокомплексное заболевание и тромбоцитопения.

§ Включены положительные бессимптомные или симптоматические случаи.

¶ Включены случаи, признаки и симптомы которых, по мнению исследователя, с высокой вероятностью указывают на Covid 19, но для которых результаты подтверждающего диагностического теста были недоступны или были отрицательными.

Степень тяжести оценивали в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака версии 5.0 и кодировали в соответствии с версией 23.1 MedDRA.

АЕ: нежелательное явление; AESI: АЕ, представляющее особый интерес; COVID-19: коронавирусное заболевание 2019 г.; MedDRA: Медицинский словарь терминов для регуляторной деятельности; NOCD: впервые выявленное хроническое заболевание; SAE: серьезное АЕ.

[242] Нирсевимаб демонстрировал эффективность 76,4% (95% CI: 62,3, 85,2) в отношении МА LRTI, вызываемой RSV, 76,8% (95% CI: 49,4, 89,4) в отношении МА LRTI, вызываемой RSV, с госпитализацией и 78,6% (95% CI: 48,8, 91,0) в отношении МА LRTI, вызываемой RSV, очень тяжелой степени по сравнению с плацебо (фиг. 16). Наблюдалась тенденция к снижению частоты выявления подтипов А и В RSV (таблица 11).

Таблица 11. Частота возникновения МА LRTI, вызываемой RSV, в течение 150 дней после введения дозы, определенная по подтипу RSV и отчетному периоду (популяция ИТТ*)

n (%)	Первичный отчетный период [†]		Вторичный отчетный период [‡]	
	Плацебо (n=496)	Нирсевимаб (n=994)	Плацебо (n=507)	Нирсевимаб (n=1015)
Всего RSV	25 (5,0)	12 (1,2)	29 (5,7)	12 (1,2)
подтип А RSV	21 (4,2)	12 (1,2)	4 (0,8)	2 (0,2)
подтип В RSV	4 (0,8)	0 (0,0)	25 (4,9)	10 (1,0)

*Все младенцы, которые прошли рандомизацию

[†] Северное полушарие, 2019/2020 г.; Южное полушарие, 2020 г.

[‡] Южное полушарие, 2021 г.; Северное полушарие, 2021/2022 г.

ИТТ: популяция с назначенным лечением; LRTI: инфекция нижнего респираторного тракта; МА: требующая медицинского вмешательства; RSV: респираторно-синцициальный вирус

[243] Таким образом, в общей популяции исследования MELODY однократная доза нирсевимаба защищала поздних недоношенных и доношенных младенцев от МА LRTI, вызываемой RSV, ассоциированных с ней госпитализаций и заболевания тяжелой степени на протяжении всего сезона RSV.

Пример 11. Противовирусная устойчивость

[244] В данном примере описаны ускользящие от нирсевимаба варианты, как измерено *in vitro* и *in vivo*.

В клеточной культуре

[245] Ускользящие варианты отбирали после трех пассажей в клеточной культуре штаммов A2 и B9320 RSV в присутствии нирсевимаба. Рекомбинантные варианты A RSV, которые демонстрировали пониженную восприимчивость к нирсевимабу, включали варианты с идентифицированными заменами N67I:N208Y (103-кратно по сравнению с эталоном). Рекомбинантные варианты B RSV, которые демонстрировали пониженную восприимчивость к нирсевимабу, включали варианты с идентифицированными заменами N208D (более чем 90000-кратно), N208S (более чем 24000-кратно), K68N:N201S (более чем 13000-кратно) или K68N:N208S (более чем 90000-кратно). Все ассоциированные с устойчивостью замены, идентифицированные среди вариантов, ускользящих от нейтрализации, были расположены в сайте связывания нирсевимаба (аминокислоты 62-69 и 196-212) и, как было показано, снижали аффинность связывания с F-белком RSV.

В испытаниях с наблюдением

[246] В проспективных наблюдательных глобальных молекулярно-эпидемиологических исследованиях (OUTSMART-RSV и INFORM-RSV) генетическое разнообразие последовательностей F-белка RSV оставалось низким (большинство аминокислот как в A RSV, так и в B RSV консервативны на более чем 99%), и распространенность вариантов, несущих замены, ассоциированные с устойчивостью к нирсевимабу, была редкой (менее 1%). С 2015 г. большинство аминокислотных остатков в сайте связывания нирсевимаба оставались высококонсервативными (более 99%) во всех положениях в A RSV и в 22 из 25 положений в B RSV. Сопутствующие мутации I206M:Q209R в сайте связывания, которые стали преобладать в B RSV с 2017 г., сохраняют полную восприимчивость к нирсевимабу (I206M:Q209R, 0,23-кратное изменение). Замена S211N, распространенность которой возросла, также сохраняет

восприимчивость к нирсевимабу как индивидуально (1,2-кратное изменение), так и в виде сопутствующих замен (I206M:Q209R:S211N, 0,5-кратное изменение).

В клинических испытаниях

[247] В MELODY, MEDLEY, MUSIC и среди субъектов, которые получали рекомендуемую дозу 50 мг нирсевимаба, если вес составлял менее 5 кг в D5290C00003, ни у одного субъекта с инфекцией нижнего респираторного тракта, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства (МА LRTI, вызываемой RSV), или с каким-либо определением случая RSV не было изолята RSV, содержащего консенсусную замену, ассоциированную с устойчивостью к нирсевимабу, в какой-либо группе лечения.

[248] В D5290C00003 (субъекты, которые получали однократную дозу 50 мг нирсевимаба) у 2 из 40 субъектов с инфекциями, вызываемыми RSV, соответствующими любому определению случая, был вариант, содержащий замены, ассоциированные с устойчивостью к нирсевимабу. Варианты В RSV наблюдались у двух субъектов, получающих дозу нирсевимаба ниже рекомендованной, и содержали сопутствующие замены I64T:K68E:I206M:Q209R или замену N208S, которые демонстрировали пониженную восприимчивость к нирсевимабу (IC₅₀ больше ULOQ). Замены, ассоциированные с устойчивостью, не были идентифицированы как основные варианты в какой-либо временной точке сбора образцов в исследованиях MELODY, MEDLEY или MUSIC, в том числе после дня 361, когда титры нирсевимаба снижались.

[249] Доступны минимальные данные, которые демонстрируют, что варианты, устойчивые к нирсевимабу, могут характеризоваться перекрестной устойчивостью к другим моноклональным антителам, нацеливающимся на F-белок RSV; при этом паливизумаб сохранял полную эффективность нейтрализации в отношении замен, ассоциированных с устойчивостью, идентифицированных в D5290C00003. Нирсевимаб сохранял активность в отношении рекомбинантного RSV, несущего замены, ассоциированные с устойчивостью к паливизумабу, идентифицированные в молекулярно-эпидемиологических исследованиях, а также в вариантах паливизумаба, ускользающих от нейтрализации.

Пример 12. Иммуногенность

[250] В данном примере обобщено измерение уровней антител к лекарственному средству в испытаниях фазы 2b, MELODY и MEDLEY.

[251] В фазе 2b и MELODY (первичная когорта) антитела к нирсевимабу были выявлены у 84/1498 (5,6%) младенцев, которые получали однократную дозу нирсевимаба

при рекомендуемой схеме введения доз в течение 361 дня после периода введения доз, и 68/1423 (4,8%) согласно результатам теста были положительными по антителам к лекарственному средству (ADA), связывающимся с доменом YTE. В MELODY 14/896 (1,6%) субъектов согласно результатам теста были положительными по антителам, нейтрализующим нирсевимаб. У субъектов, получающих однократную дозу нирсевимаба в свой первый сезон RSV в MEDLEY, антитела к нирсевимабу были выявлены у 32/587 (5,5%) младенцев в течение 361 дня после периода введения доз. Антитела, нейтрализующие нирсевимаб, были выявлены у 2/564 (0,4%) младенцев и у 31/564 (5,5%) младенцев с положительным результатом теста на ADA к домену YTE. Из 180 субъектов, которые получили вторую дозу нирсевимаба в своем втором сезоне RSV, 8 субъектов (4,4%) были ADA-положительными в течение 360 дней после введения дозы в первом сезоне RSV, и ни у одного из них не было выявляемого ADA в течение 150 дней во втором сезоне RSV. Ни один из 10 ADA-положительных субъектов во втором сезоне RSV не был положительным в своем первом сезоне RSV. Во втором сезоне RSV у 8 субъектов было выявлено ADA к YTE, и у одного из субъектов также имелись нейтрализующие антитела. У субъектов, получающих нирсевимаб в свой первый или второй сезон RSV в MUSIC, антитела к нирсевимабу были выявлены у 0/60 (0,0%) детей в течение 151 дня после введения доз. Антитела, нейтрализующие нирсевимаб, были выявлены у 0/60 (0,0%) детей и у 2/60 (3,3%) детей с положительным результатом теста на ADA к домену YTE.

[252] Выработка ADA к нирсевимабу по-видимому не оказывает клинически значимого влияния на его клиренс (не более 5 месяцев), эффективность или безопасность.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

SEQ ID NO	Описание	Последовательность
1	Тяжелая цепь	<p>QVQLVQSGAE VKKPGSSVMV SCQASGGLLE <u>DYIIN</u>WVRQA PGQGPEWMG<u>G</u> IIPVLGTVHY <u>GPKFQG</u>RVTI TADESTDTAY MELSSLRSED TAMYICAT<u>ET</u> ALVVSE<u>TYLP</u> HYFDN<u>WGQGT</u> LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL <u>YITRE</u>PEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVS NKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK</p>
2	V _H	<p>QVQLVQSGAE VKKPGSSVMV SCQASGGLLE DYIINWVRQA PGQGPEWMGG IIPVLGTVHY GPKFQGRVTI TADESTDTAY MELSSLRSED TAMYICATET ALVVSE<u>TYLP</u> HYFDN<u>WGQGT</u> LVTVSS</p>
3	HCDR1	DYIIN
4	HCDR2	GIIPVLGTVHYGPKFQG
5	HCDR3	ETALVVSE <u>TYLP</u> HYFDN
6	Легкая цепь	<p>DIQMTQSPSS LSAAVGDRVT ITCQASQDIV NYLNWYQQKP GKAPKLLIYV ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FSLTISSLQP EDVATYYCQQ YDNLPLTFGG GTKVEIKRTV AAPS VFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV</p>

		DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
7	V _L	DIQMTQSPSS LSAAVGDRVIT ITCQASQDIV NYLNWYQQKP GKAPKLLIYV ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FSLTISSLQP EDVATYYCQQ YDNLPLTFGG GTKVEIK
8	LCDR1	QASQDIVNYLN
9	LCDR2	VASNLET
10	LCDR3	QQYDNLPLT
11	Тяжелая цепь без C- концевого лизина	QVQLVQSGAE VKKPGSSVMV SCQASGGLLE DYIINWVRQA PGQGPEWMGG IIPVLGTVHY GPKFQGRVTI TADESTDTAY MELSSLRSED TAMYCATET ALVVSETYLP HYFDNWQOGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL YITREPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ предупреждения инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у младенца или субъекта детского возраста, включающий введение субъекту однократной дозы нирсевимаба до начала сезона RSV, где однократная доза является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой RSV, в течение более чем пяти месяцев.
2. Способ по п. 1, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба за приблизительно две недели, приблизительно три недели, приблизительно четыре недели, приблизительно один месяц, приблизительно два месяца или приблизительно три месяца до начала сезона RSV.
3. Способ по п. 1 или п. 2, где начало сезона RSV определяют по первым двум последовательным неделям, в течение которых средний процент положительных результатов тестов на RSV за двухнедельный период превышает пороговый уровень, где пороговый уровень составляет 3-13%, где необязательно (i) тесты на RSV представляют собой ПЦР-тесты, и пороговый уровень составляет 3%, или (ii) тесты на RSV представляют собой тесты на антигены, и пороговый уровень составляет 10%.
4. Способ предупреждения инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у младенца или субъекта детского возраста, включающий введение субъекту однократной дозы нирсевимаба после окончания последнего сезона RSV, где однократная доза является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой RSV, на протяжении следующего сезона RSV.
5. Способ по п. 4, где субъекту вводят однократную дозу нирсевимаба через приблизительно одну неделю, приблизительно две недели, приблизительно три недели, приблизительно четыре недели, приблизительно один месяц, приблизительно два месяца, приблизительно три месяца, приблизительно четыре месяца, приблизительно пять месяцев, приблизительно шесть месяцев или приблизительно семь месяцев после окончания последнего сезона RSV.
6. Способ по п. 4 или п. 5, где окончание последнего сезона RSV определяют по первой неделе, в течение которой средний процент положительных результатов тестов на RSV за однонедельный период ниже порогового уровня, где пороговый уровень составляет 3-13%, где необязательно (i) тесты на RSV представляют собой ПЦР-тесты, и пороговый уровень составляет 3%, или (ii) тесты на RSV представляют собой тесты на антигены, и пороговый уровень составляет 10%.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где субъект подвергается высокому риску развития инфекции, вызываемой RSV.

8. Способ по п. 7, где субъект рожден в гестационном возрасте менее чем 29 недель и/или у него имеется хроническое заболевание легких (CLD), врожденный порок сердца (CHD), подавленная иммунная система, ослабленная иммунная система, иммунодефицит, нейромышечное нарушение, синдром Дауна, врожденная аномалия дыхательных путей и/или муковисцидоз.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где количество нирсевимаба в однократной дозе является эффективным для достижения $AUC_{0-\infty}$ в сыворотке крови субъекта, составляющей более чем 12,8 дня·мг/мл.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где:

а) количество нирсевимаба в однократной дозе является эффективным для достижения повышенных уровней нейтрализующих антител (Nab) к RSV (например, более чем в 5 раз выше, более чем в 7 раз выше) у субъекта через приблизительно 12 месяцев после введения по сравнению с уровнями Nab к RSV у субъекта на момент введения; и/или

б) количество нирсевимаба в однократной дозе является эффективным для достижения повышенных уровней Nab к RSV (например, более чем в 3 раза выше) у субъекта через приблизительно 12 месяцев после введения по сравнению с уровнями Nab к RSV у субъекта с подтвержденной инфекцией, вызываемой RSV, и которому не вводили нирсевимаб.

11. Способ по любому из пп. 1-10, где количество нирсевимаба в однократной дозе составляет

50 мг, если субъект является младенцем, весящим более 5 кг на момент введения,

100 мг, если субъект является младенцем, весящим 5 кг или больше на момент введения, или

200 мг, если субъект является субъектом детского возраста, вступающим в свой второй сезон RSV.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где предупреждение LRTI, вызываемой RSV, включает предупреждение

а) LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, необязательно бронхоолита или пневмонии;

- b) RSV-ассоциированной госпитализации;
- c) инфекции, вызываемой RSV, тяжелой степени, и/или
- d) инфекции, вызываемой RSV, очень тяжелой степени.

13. Способ предупреждения инфекции, вызываемой респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), очень тяжелой степени у младенца или субъекта детского возраста, включающий введение субъекту однократной дозы нирсевимаба, где однократная доза является эффективной для предупреждения инфекции, вызываемой RSV, очень тяжелой степени в течение более чем пяти месяцев.

14. Способ предупреждения инфекции нижнего респираторного тракта (LRTI), вызываемой любой причиной, или госпитализации вследствие LRTI, вызываемой любой причиной, у младенца или субъекта детского возраста, включающий введение субъекту однократной дозы нирсевимаба, где однократная доза является эффективной для предупреждения LRTI, вызываемой любой причиной, или госпитализации, вызываемой любой причиной, в течение более чем пяти месяцев.

15. Способ по любому из пп. 1-14, где количество нирсевимаба в однократной дозе является эффективным для снижения применения антибиотиков у субъекта по сравнению с применением антибиотиков у субъекта, которому не вводили нирсевимаб.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где однократную дозу нирсевимаба вводят внутримышечно или подкожно.

17. Способ предупреждения LRTI, вызываемой RSV, у субъекта с высоким риском развития инфекции, вызываемой RSV, включающий введение субъекту первой дозы нирсевимаба до первого сезона RSV у субъекта и второй дозы нирсевимаба до второго сезона RSV у субъекта, где количество нирсевимаба в первой дозе составляет

50 мг, если субъект весит менее 5 кг на момент введения, и

100 мг, если субъект весит 5 кг или больше на момент введения;

и где количество нирсевимаба во второй дозе составляет 200 мг.

18. Способ предупреждения LRTI, вызываемой RSV, у субъекта, подвергающегося хирургической операции на сердце, где способ включает:

- a) введение субъекту первой дозы нирсевимаба до первого сезона RSV у субъекта, где

i) количество нирсевимаба в первой дозе составляет 50 мг, если субъект весит менее 5 кг на момент введения первой дозы; или

ii) количество нирсевимаба в первой дозе составляет 100 мг, если субъект весит 5 кг или больше на момент введения первой дозы; и

b) введение субъекту второй дозы нирсевимаба после хирургической операции на сердце, где

i) количество нирсевимаба во второй дозе составляет 50 мг, если субъект весит менее 5 кг на момент введения второй дозы, и вторую дозу вводят в течение 90 дней после введения первой дозы; или

ii) количество нирсевимаба во второй дозе составляет 100 мг, если субъект весит 5 кг или больше на момент введения второй дозы, и вторую дозу вводят в течение 90 дней после введения первой дозы; или

iii) количество нирсевимаба во второй дозе составляет 50 мг, если вторую дозу вводят через более чем 90 дней после введения первой дозы,

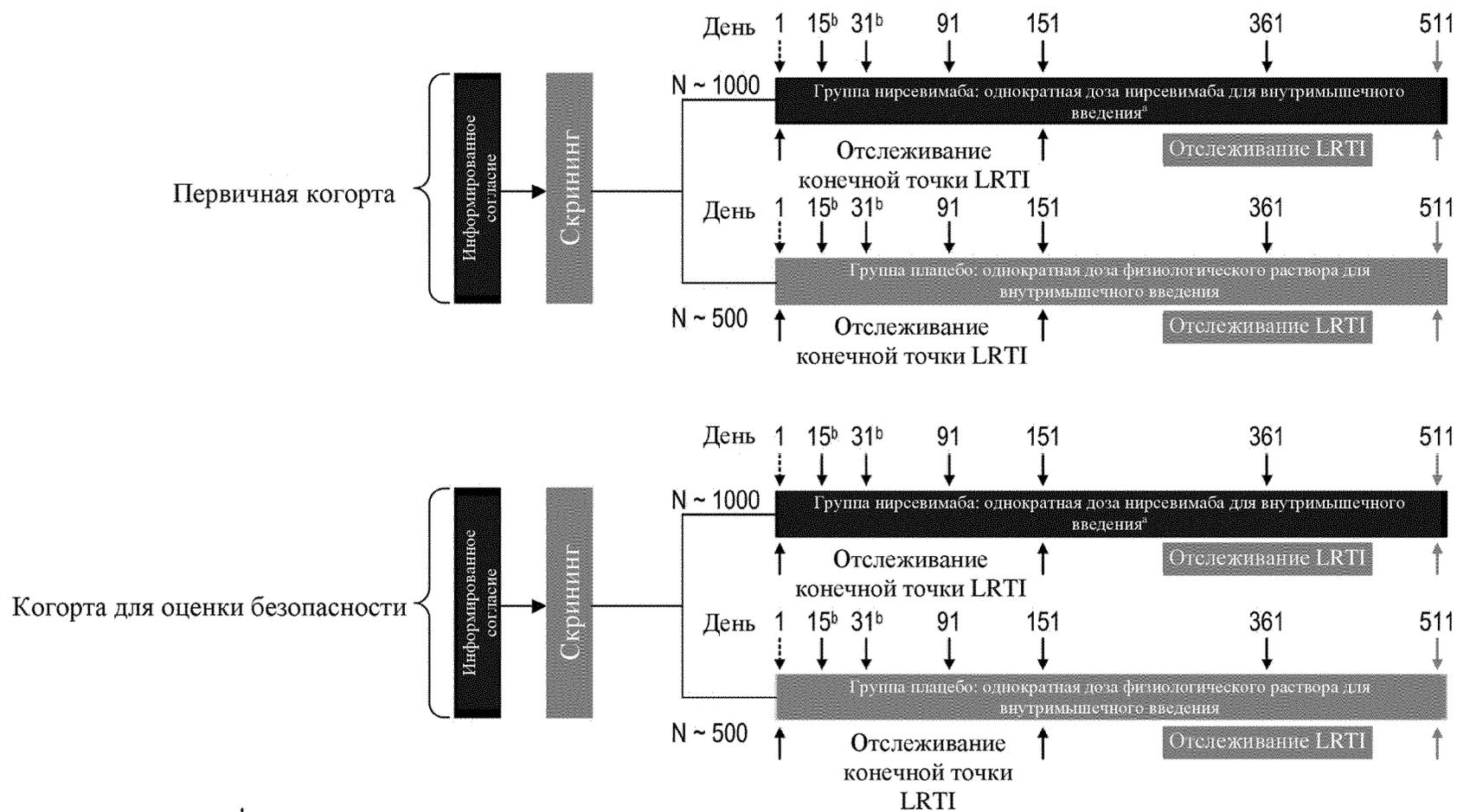
где обязательно вторую дозу вводят, как только состояние субъекта стабилизируется после хирургической операции, где обязательно хирургическая операция на сердце представляет собой кардиохирургическую операцию с сердечно-легочным шунтированием.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где дозу нирсевимаба вводят при рождении.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая нирсевимаб для применения в способе по любому из пп. 1-19.

21. Применение нирсевимаба в изготовлении лекарственного препарата для способа по любому из пп. 1-19.

22. Готовое изделие, содержащее нирсевимаб для применения в способе по любому из пп. 1-19.

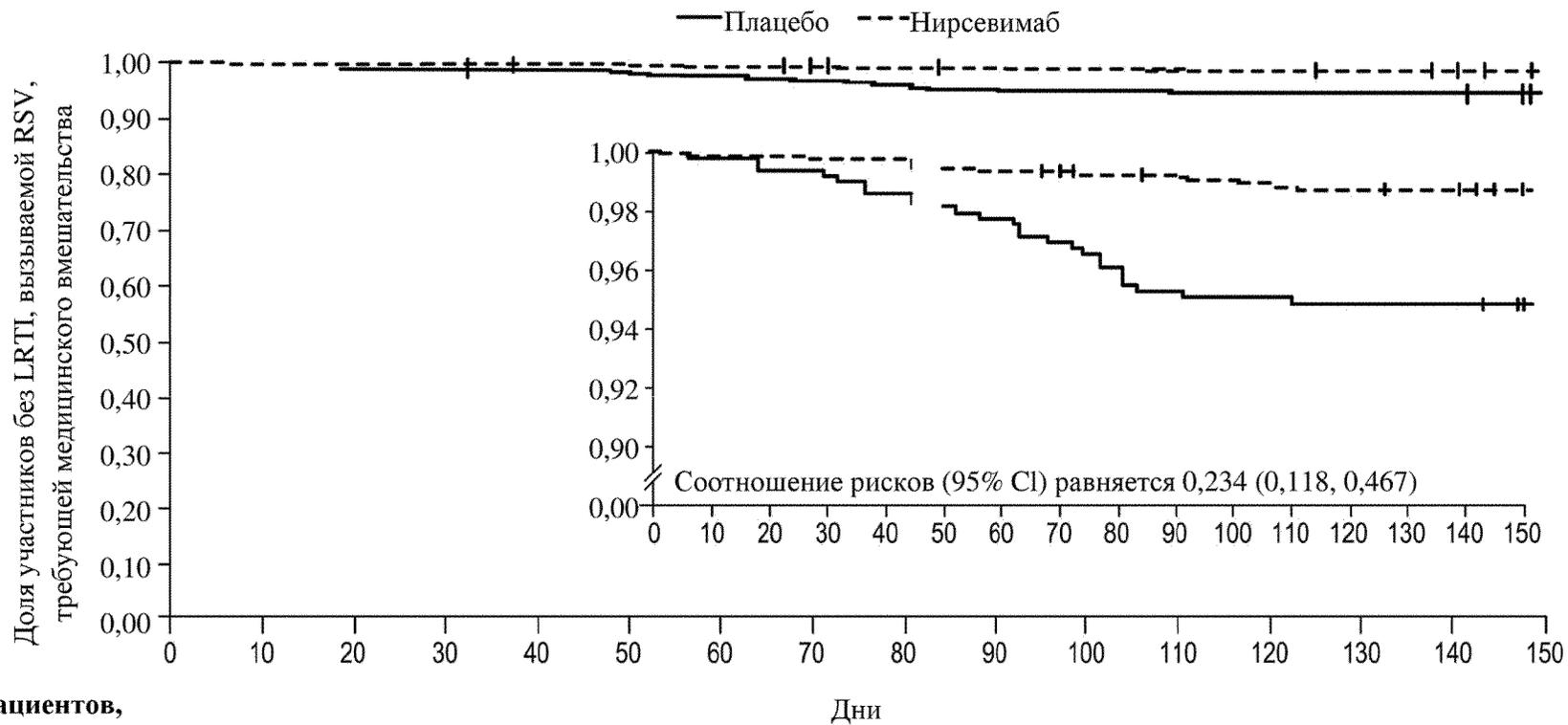


↓ Рандомизация участников (2:1) и введение доз

↓ Визиты для последующего наблюдения после введения доз

↓ Окончательная оценка посредством телефонного звонка

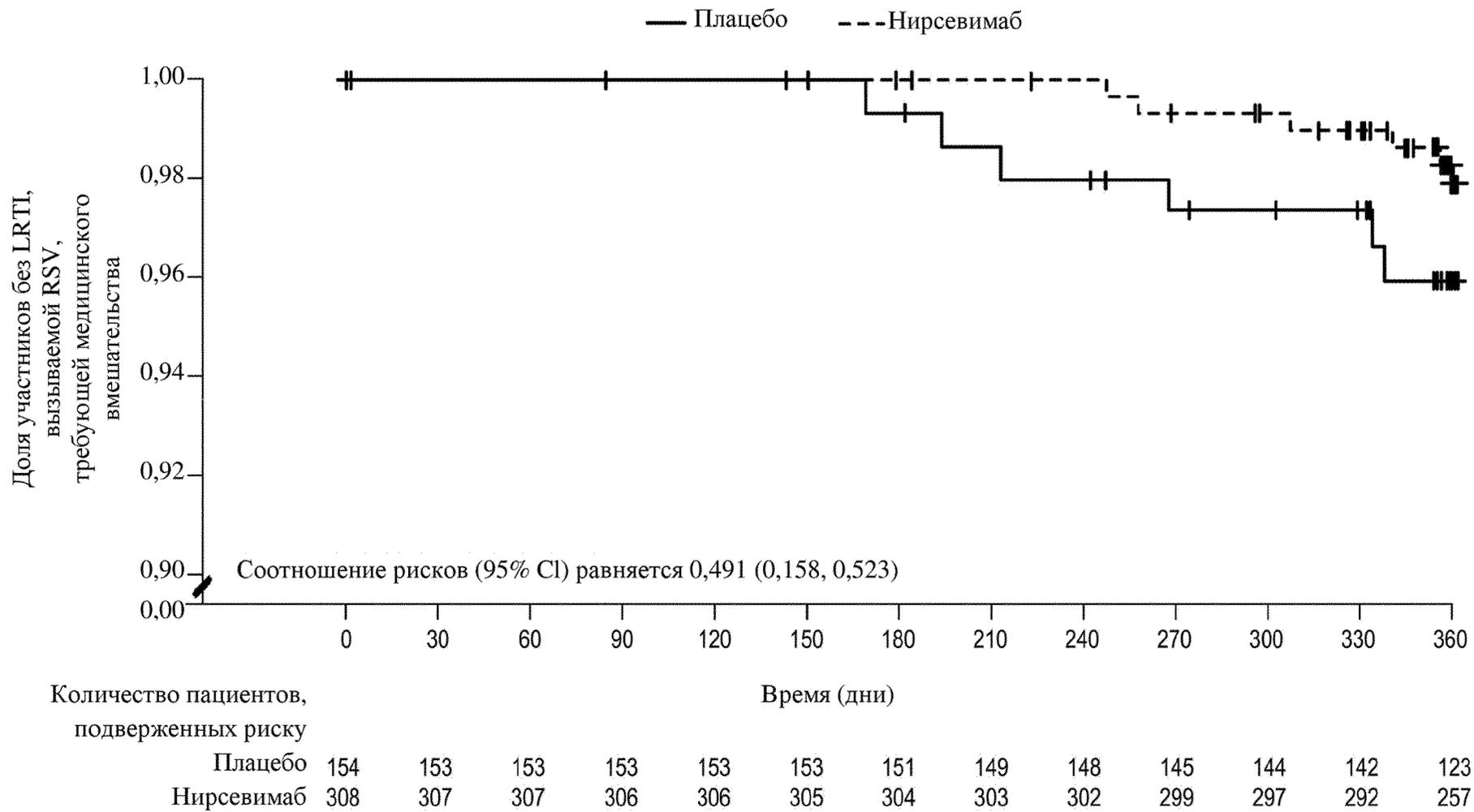
Фиг. 1



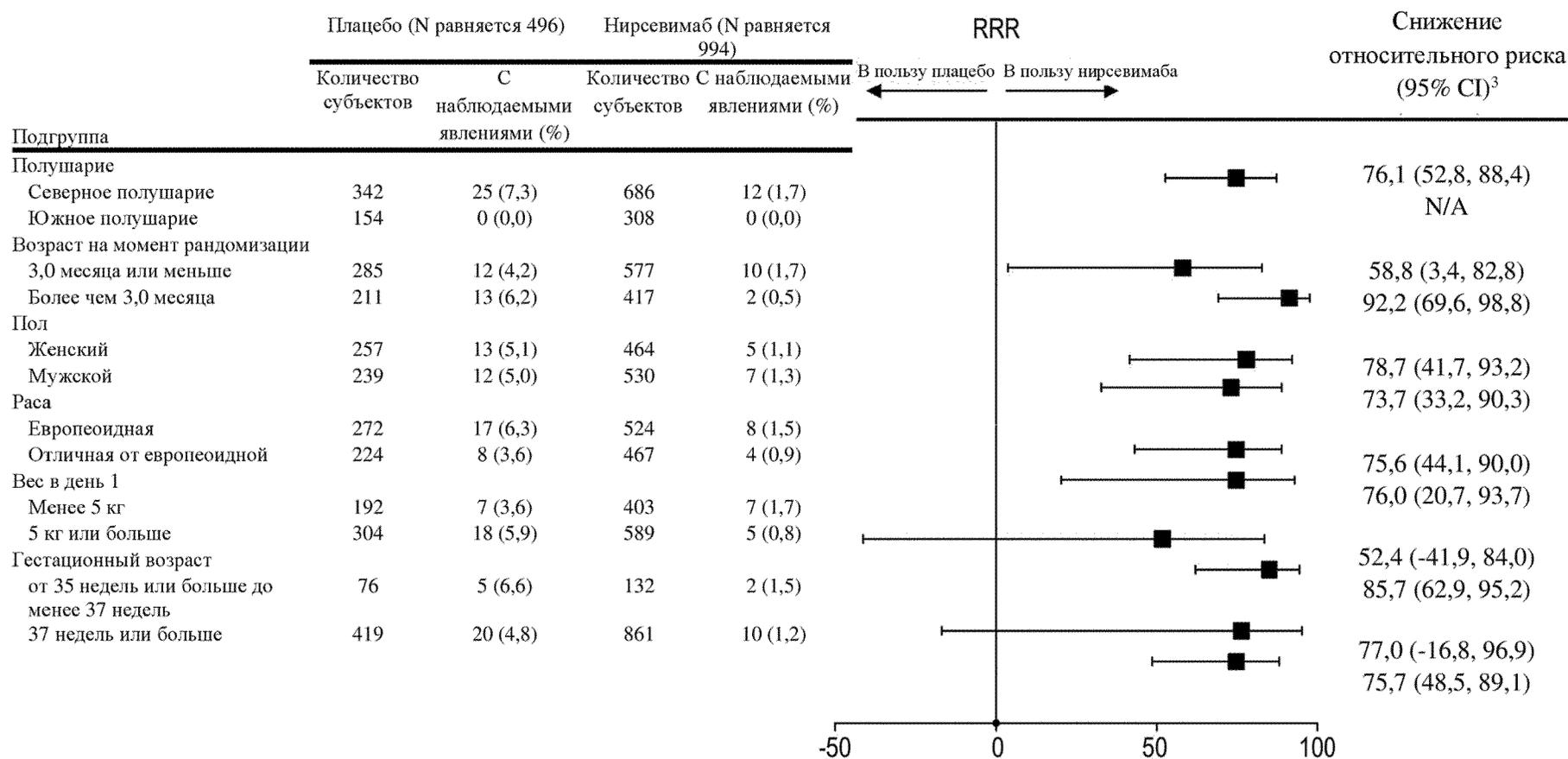
**Количество пациентов,
подверженных риску**

Плацебо	496	488	479	467	465	464
Нирсевимаб	994	984	980	975	970	966

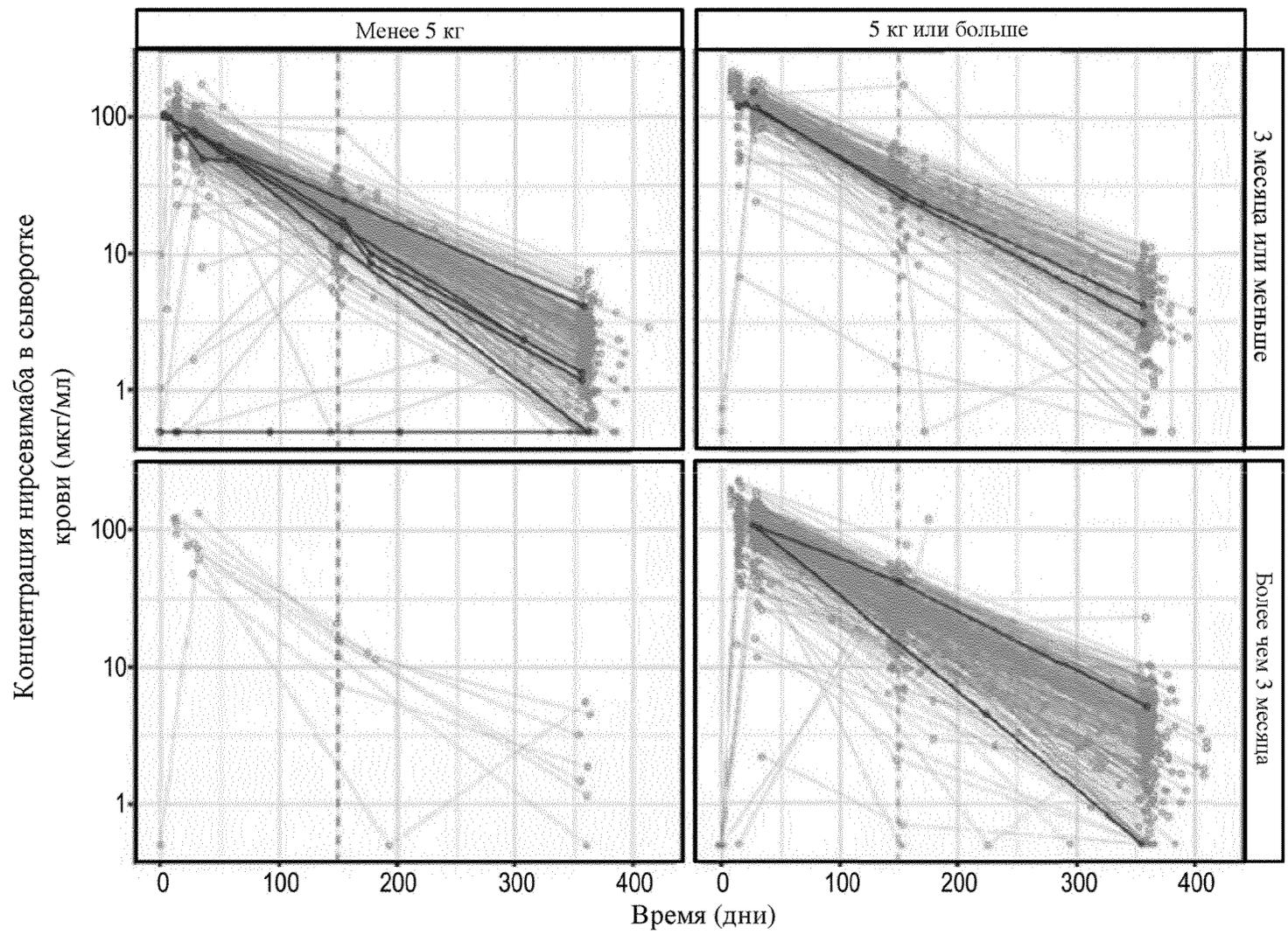
Фиг. 2



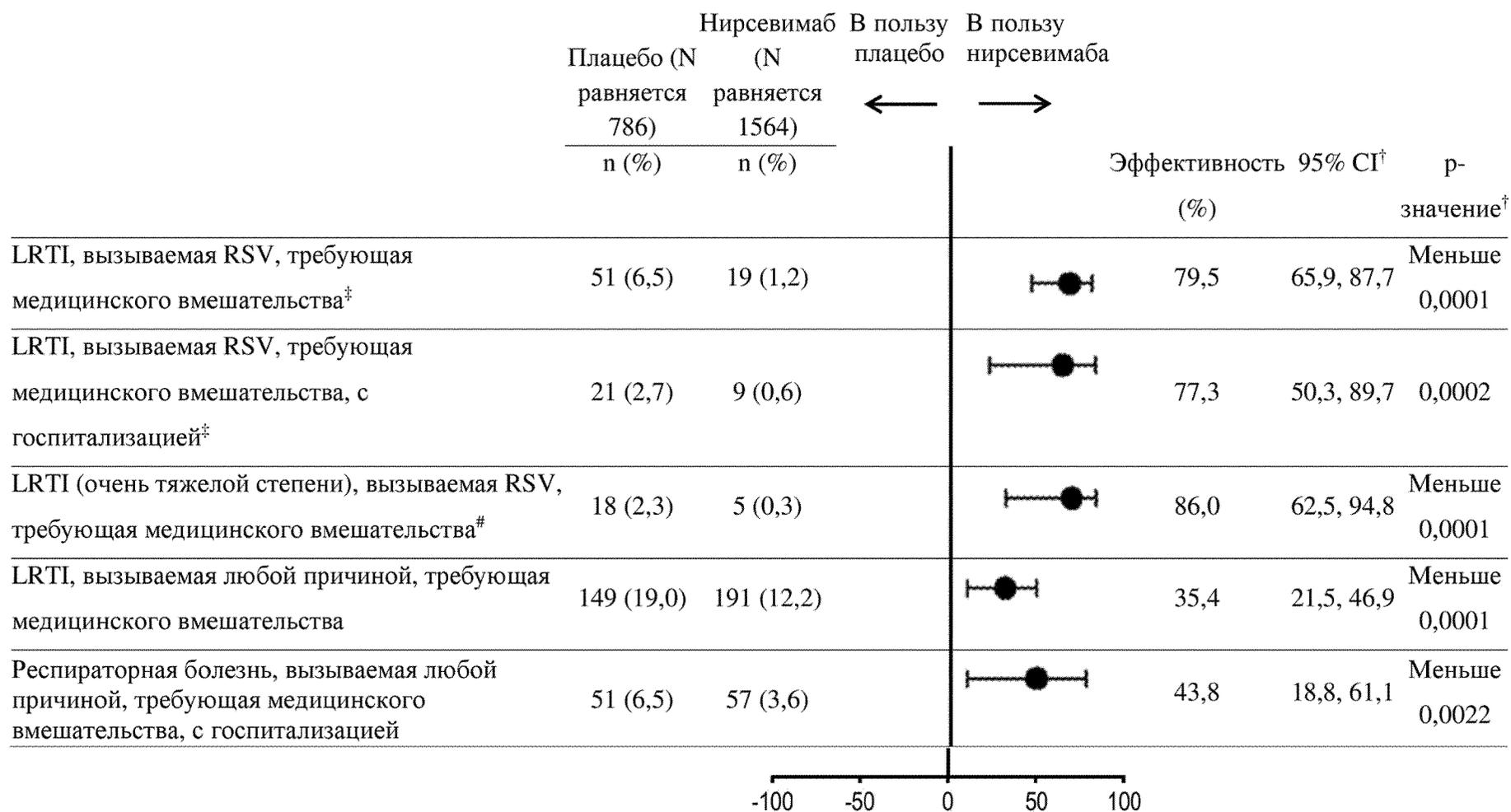
Фиг. 3



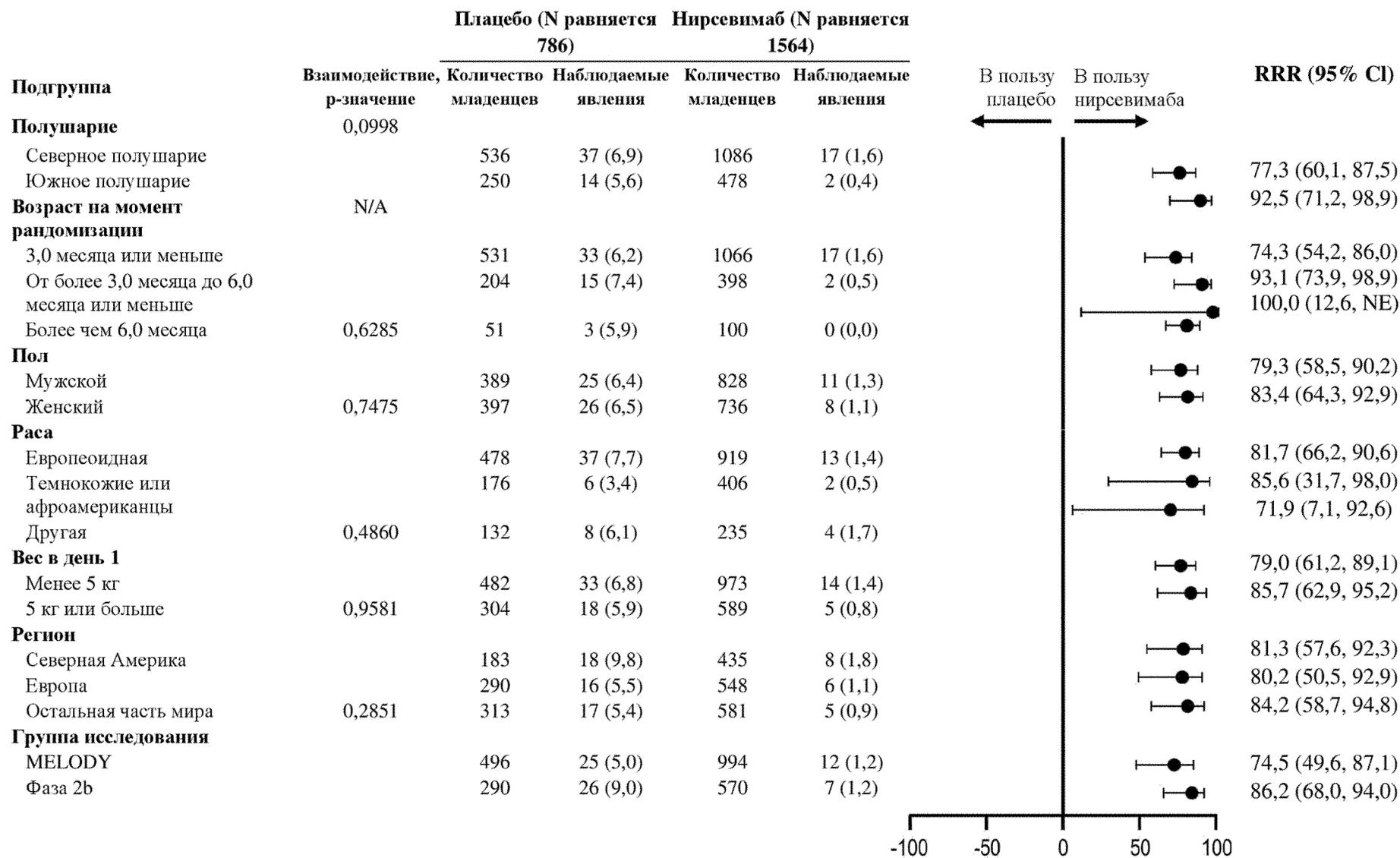
Фиг. 4



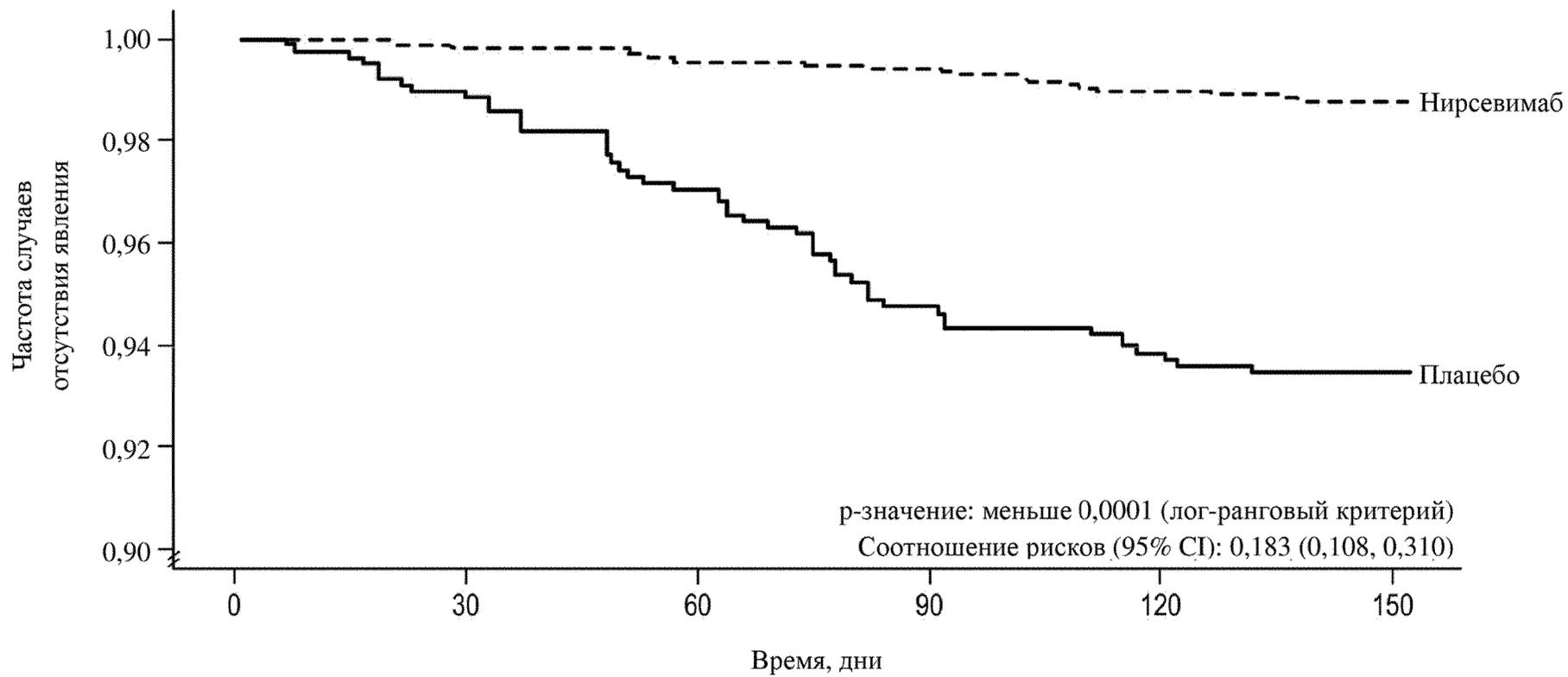
Фиг. 5



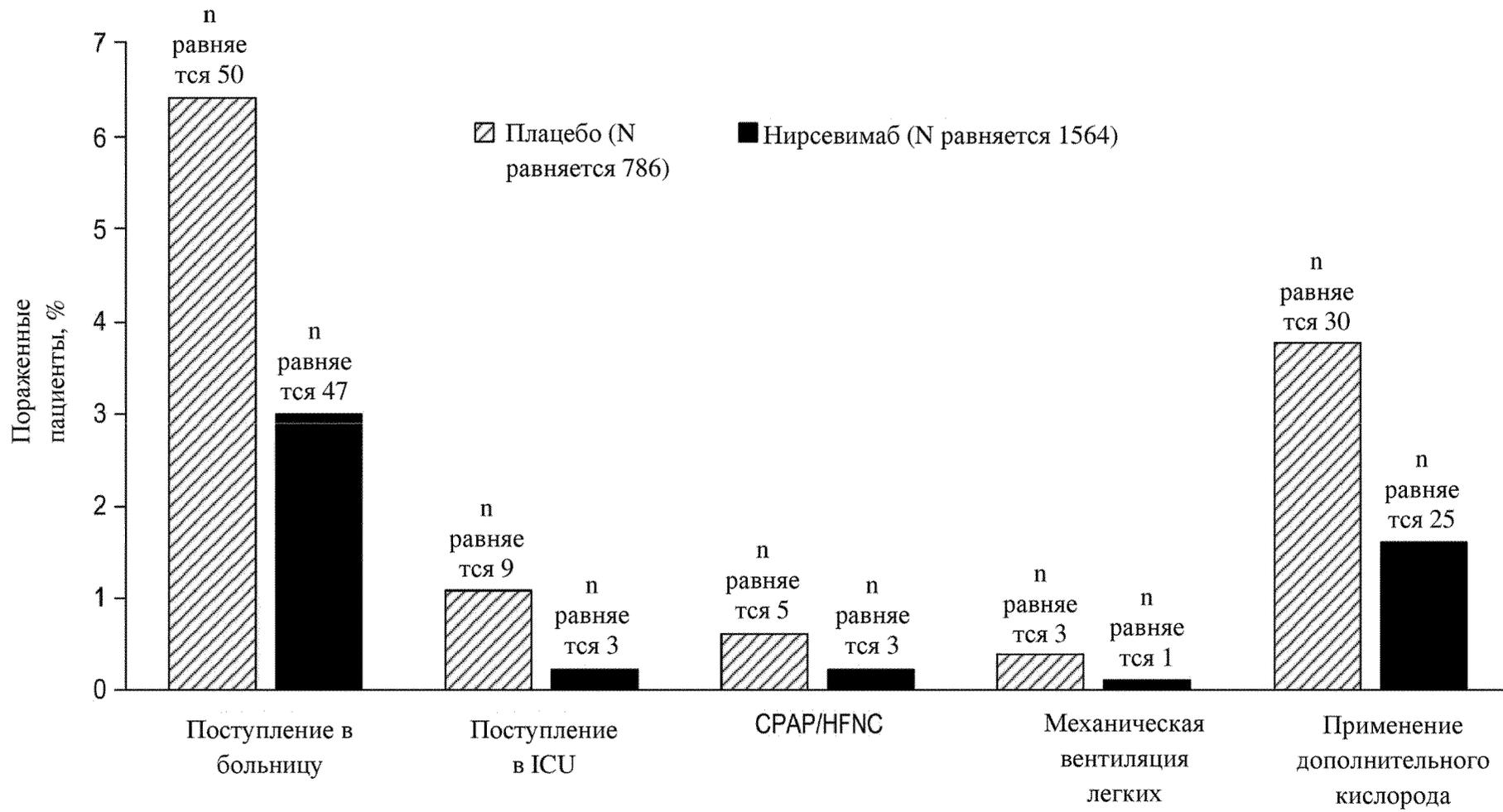
Фиг. 6



Фиг. 7



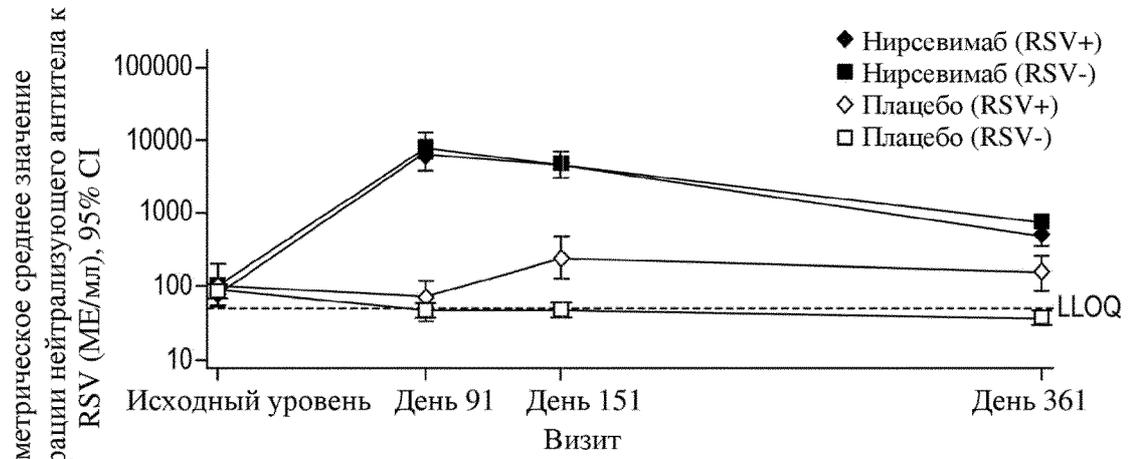
Фиг. 8



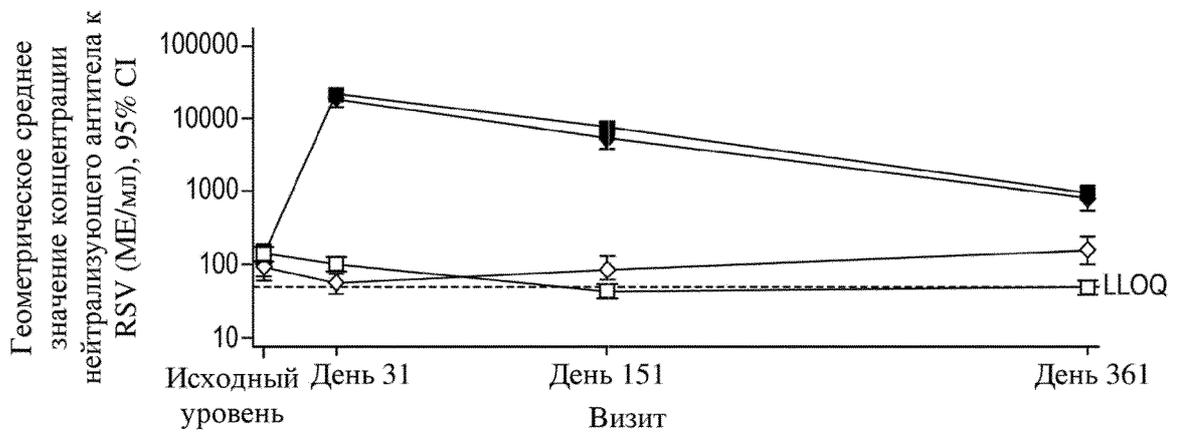
Фиг. 9

	Плацебо (N равняется 786)	Нирсевимаб (N равняется 1564)	RRR [†] (95% CI)
	Количество явлений на 100 младенцев[‡] (95% CI)	Количество явлений на 100 младенцев[‡] (95% CI)	
Амбулаторные визиты по поводу МА LRTI, вызываемой любой причиной	28,1 (23,5, 33,8)	16,3 (13,9, 19,3)	41,9 (25,7, 54,6)
Курс антибиотиков	34,6 (29,0, 41,2)	26,4 (22,8, 30,6)	23,6 (3,8, 39,3)

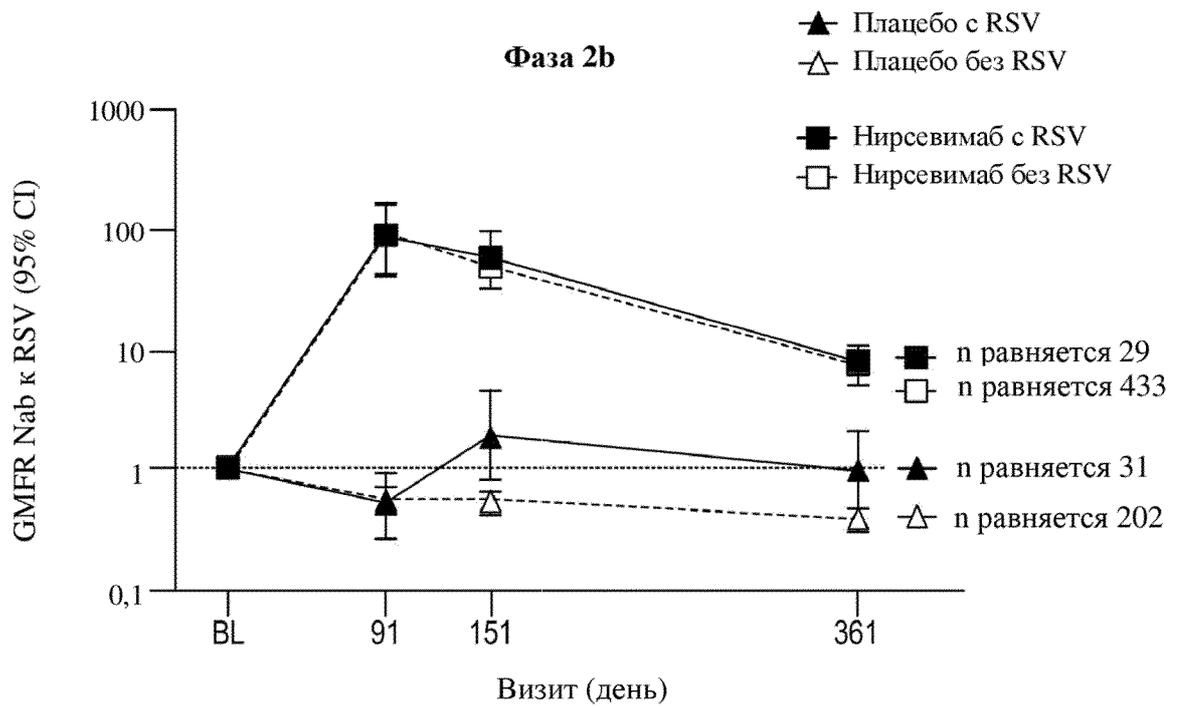
Фиг. 10



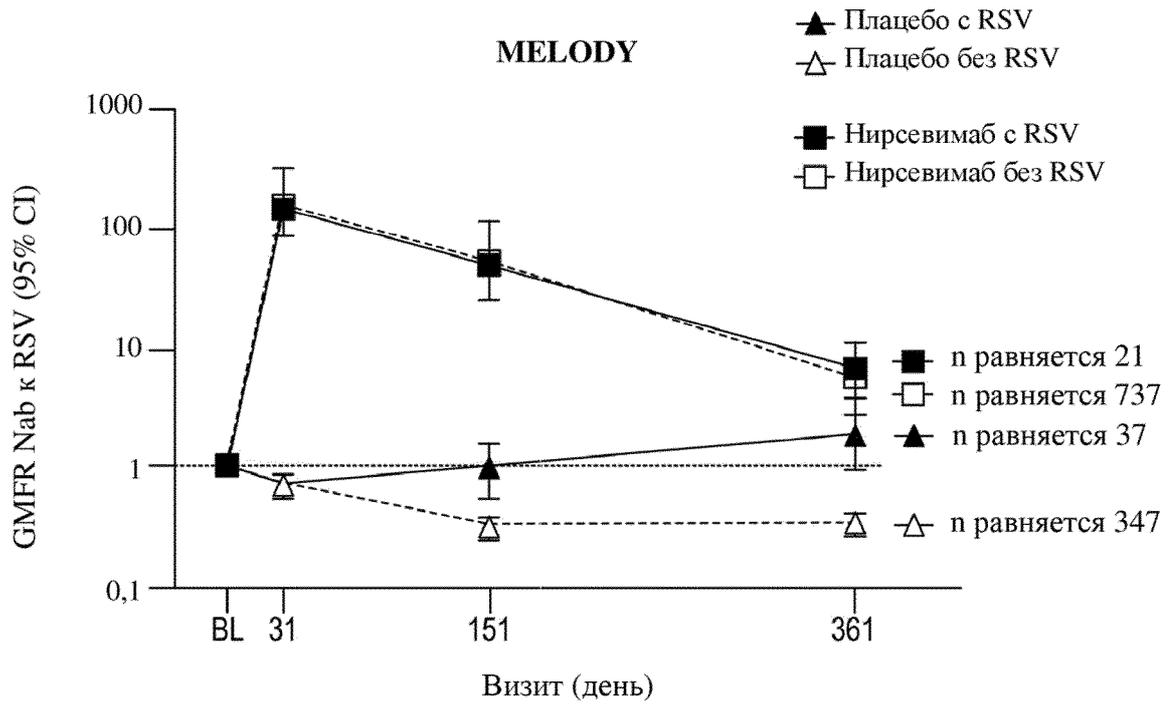
Фиг. 11А



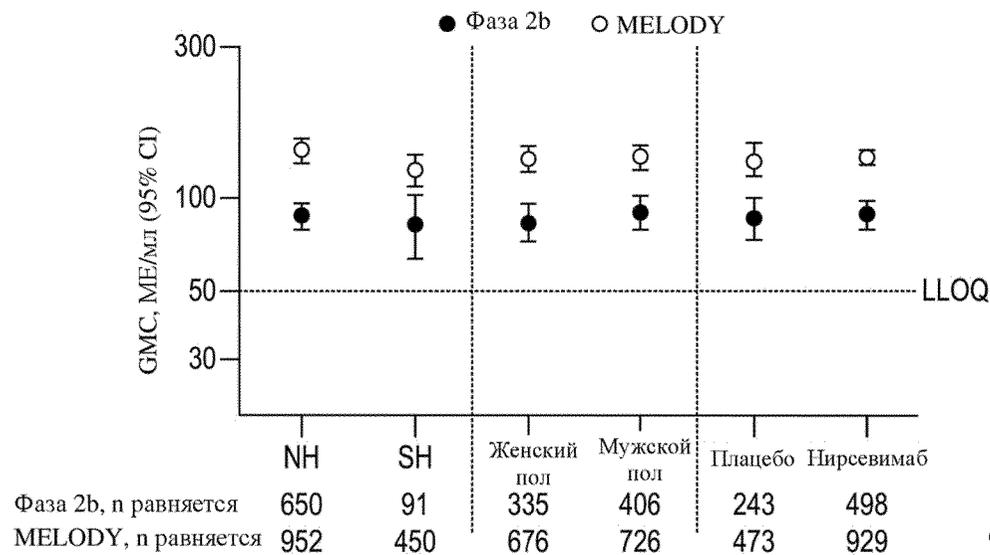
Фиг. 11В



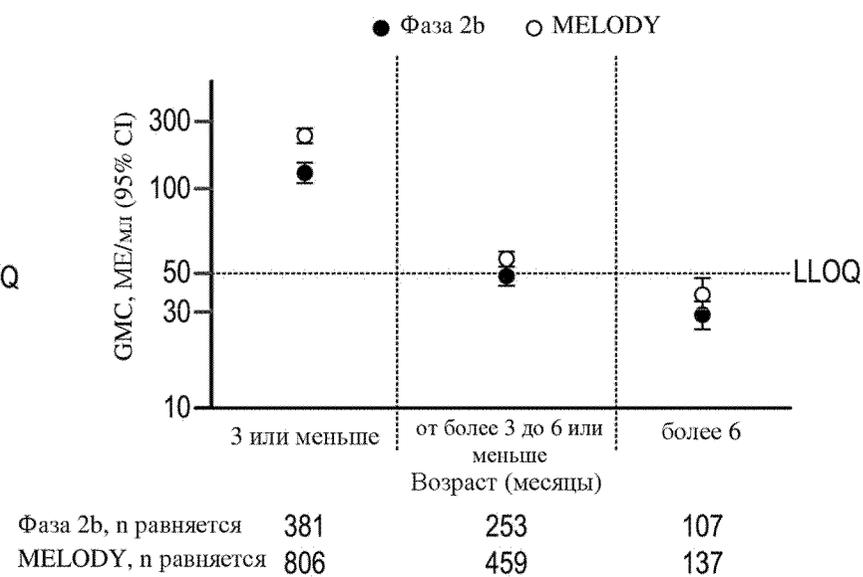
Фиг. 12А



Фиг. 12В



Фиг. 13А



Фиг. 13В

**MELODY, доношенные и поздние недоношенные
младенцы, wkGA 35 или больше**

- MA LRTI, вызываемая RSV (первичная)
- LRTI, вызываемая RSV, с госпитализацией (вторичная)
- LRTI, вызываемая RSV, очень тяжелой степени
(эксплоративная)

RRR	95% CI
74,5	49,6, 87,1
62,1	-8,6, 86,8
64,2	-12,1, 88,6

**Исследование 3, недоношенные младенцы, wkGA от 29
или больше до менее 35**

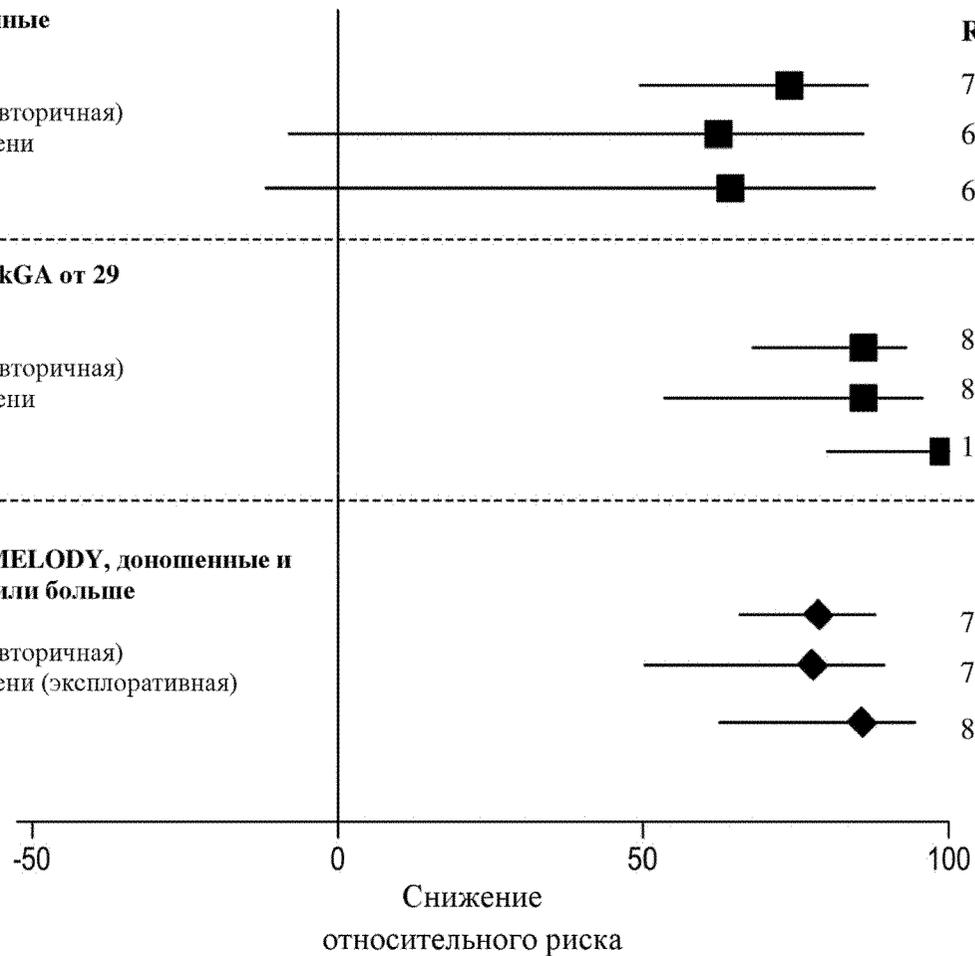
- MA LRTI, вызываемая RSV (первичная)
- LRTI, вызываемая RSV, с госпитализацией (вторичная)
- LRTI, вызываемая RSV, очень тяжелой степени
(эксплоративная)

86,2	68,1, 94,0
86,5	53,5, 96,1
100,0	79,7, 100,0

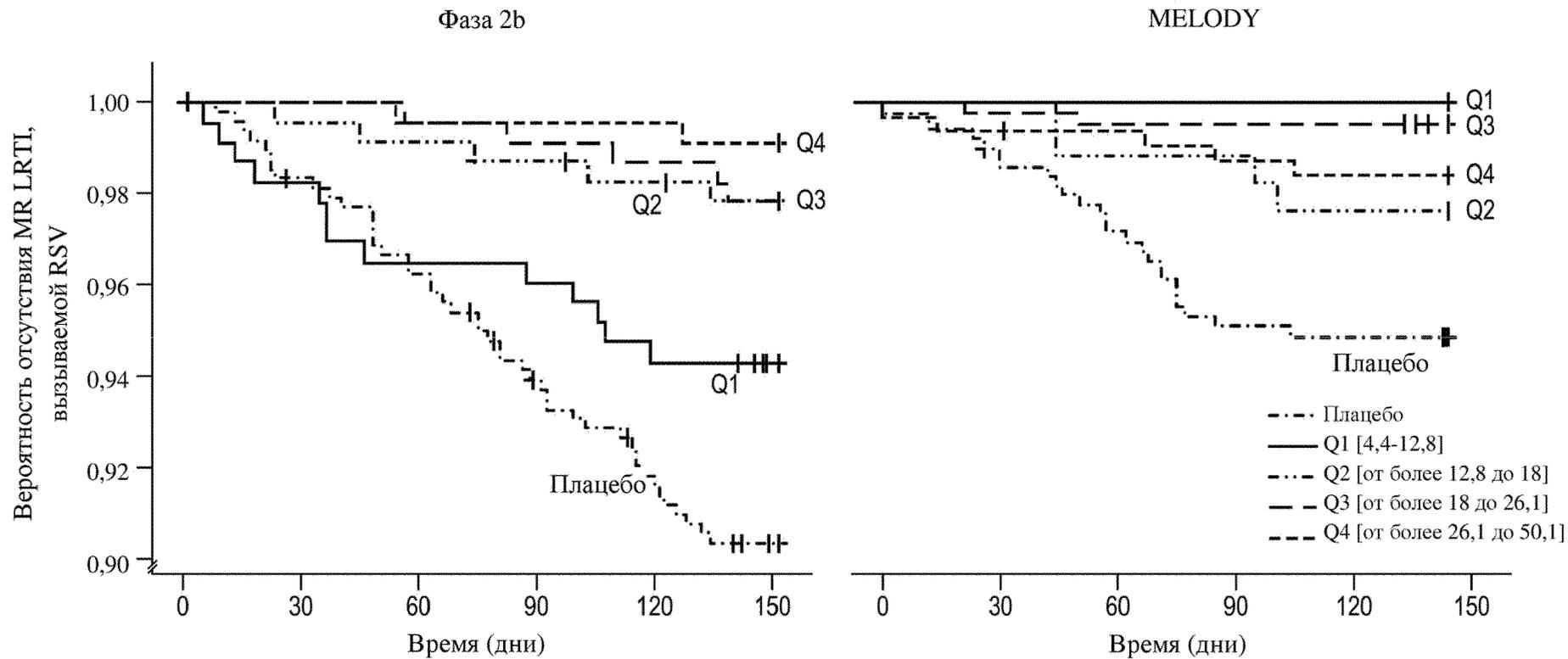
**Объединенные данные из исследования 3 и MELODY, доношенные и
поздние недоношенные младенцы, wkGA 29 или больше**

- MA LRTI, вызываемая RSV (первичная)
- LRTI, вызываемая RSV, с госпитализацией (вторичная)
- LRTI, вызываемая RSV, очень тяжелой степени (эксплоративная)

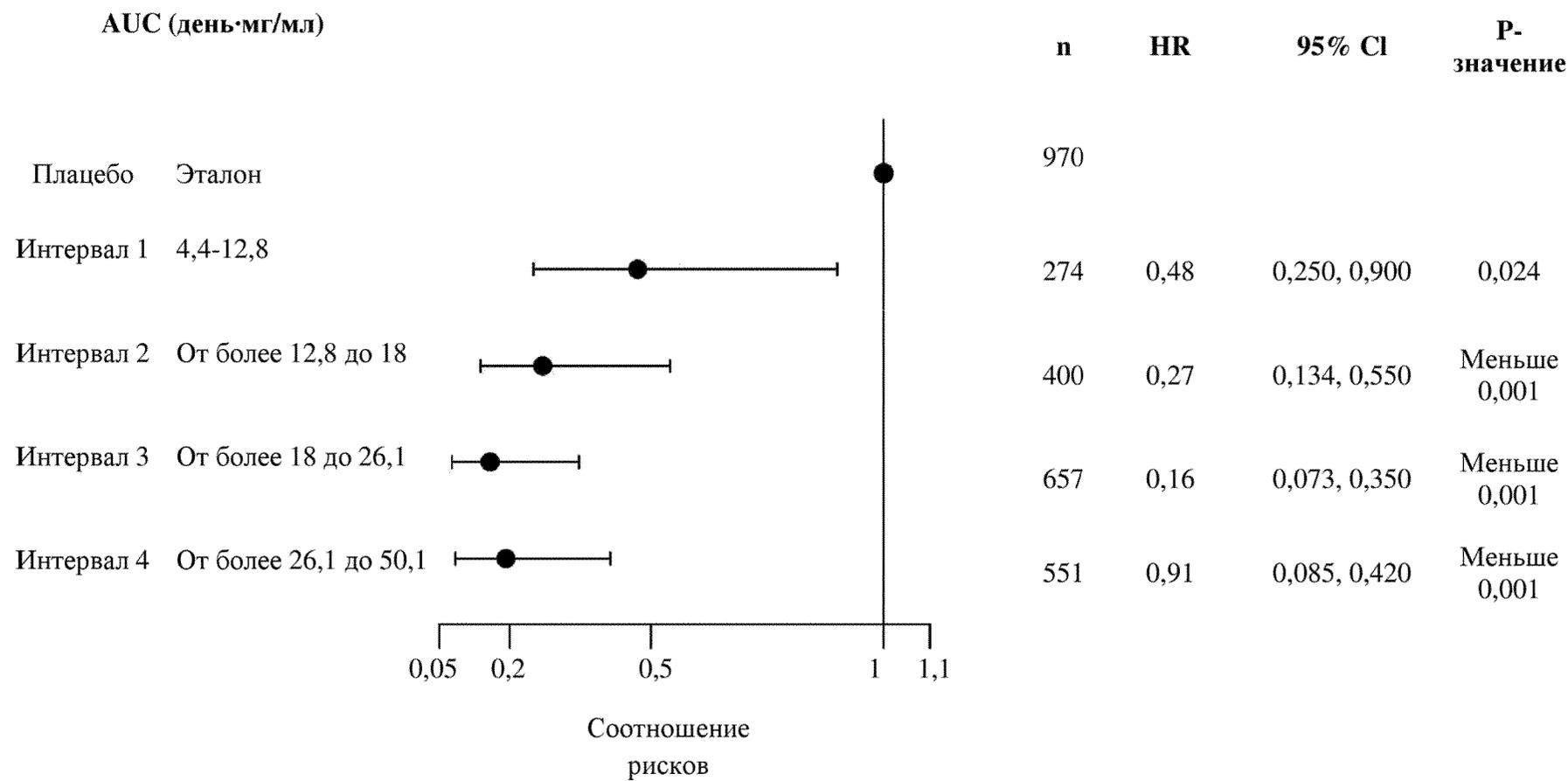
79,5	65,9, 87,7
77,3	50,3, 89,7
86,0	62,5, 94,8



ФИГ. 14

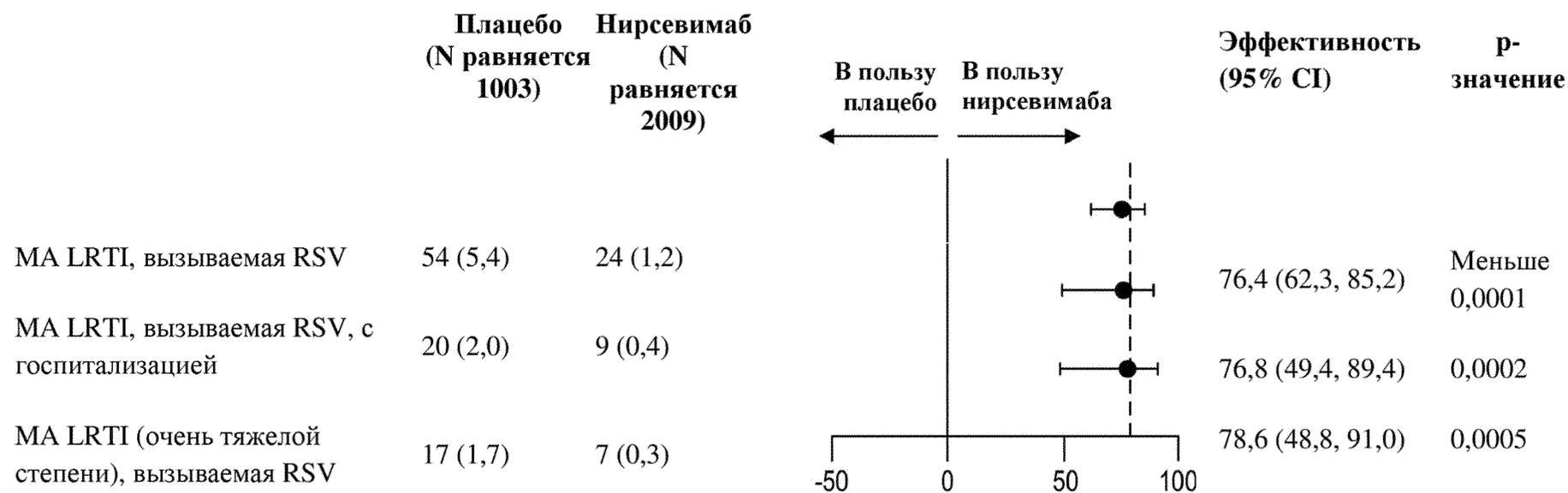


Фиг. 15А



Фиг. 15В

Фигура. Вероятность возникновения LRTI, вызываемой RSV, требующей медицинского вмешательства, различных степеней тяжести в течение 150 дней после введения дозы (популяция ИТТ*)



*Все младенцы, которые прошли рандомизацию
 CI: доверительный интервал; ИТТ: с назначенным лечением; LRTI: инфекция нижнего респираторного следа; МА: требующая медицинского вмешательства; RSV: респираторно-синцитиальный вирус

Фиг. 16