

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192776** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2022.01.19(51) Int. Cl. *C07K 16/10* (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.04.30(54) **СХЕМЫ ВВЕДЕНИЯ ДОЗ И КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ АНТИТЕЛА К RSV**(31) **62/840,701**

(72) Изобретатель:

(32) **2019.04.30****Хан Анис Ахмед, Пьерр Вадрин (US)**(33) **US**

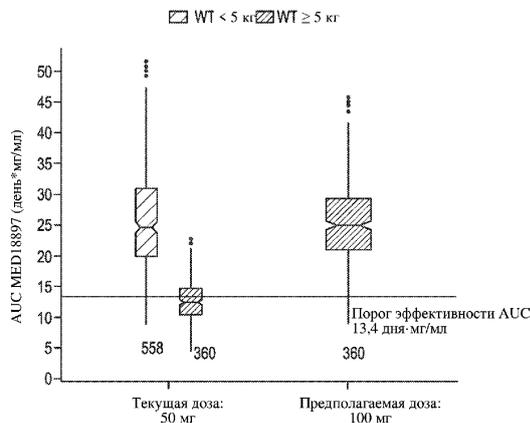
(74) Представитель:

(86) **PCT/US2020/030619****Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**(87) **WO 2020/223435 2020.11.05**

(71) Заявитель:

**МЕДИММУН ЛИМИТЕД (GB);
САНОФИ ПАСТЕР ИНК. (US)**

(57) В одном аспекте настоящее изобретение описывает способы лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом. Способы, включающие схемы введения доз для введения композиции, включающей фиксированную дозу моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента. В другом аспекте настоящее изобретение описывает фармацевтические композиции для лечения или предупреждения RSV-инфекции. В еще одном аспекте настоящее изобретение описывает стандартную фармацевтическую дозу, включающую нирсевимаб.

**A1****202192776****202192776****A1**

СХЕМЫ ВВЕДЕНИЯ ДОЗ И КОМПОЗИЦИИ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ АНТИТЕЛА К RSV

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США под серийным № 62/840701, поданной 30 апреля 2019 года, которая включена в данный документ посредством ссылки.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Данная заявка содержит перечень последовательностей, поданный в электронной форме в Ведомство по патентам и товарным знакам США в виде текстового файла ASCII под названием "0490-000006WO01_ST25.txt", имеющего размер 24 килобайта и созданного 29 апреля 2020 года. Ввиду электронной подачи перечня последовательностей, поданный в электронной форме перечень последовательностей служит в качестве бумажной копии согласно как требованию 37 CFR §1.821(c), так и требованию CRF §1.821(e). Информация, содержащаяся в перечне последовательностей, включена в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Респираторно-синцитиальный вирус (RSV) является наиболее частой причиной инфекций нижних дыхательных путей среди младенцев и детей во всем мире. Почти все дети заражаются RSV в течение первых 2 лет жизни. В 2005 году RSV стал причиной более чем 30 миллионов эпизодов новых инфекций нижних дыхательных путей среди детей в возрасте 5 лет и младше, что привело в результате к примерно 66000–199000 смертей во всем мире.

В то время как все дети подвержены риску тяжелых инфекций нижних дыхательных путей во время первичного инфицирования, на здоровых доношенных младенцев в возрасте 3 месяцев и младше приходится больше госпитализаций, связанных с RSV, чем в любой другой группе. Тяжелое заболевание во время младенчества может вызвать как острые, так и долгосрочные легочные остаточные явления, включая повторяющиеся эпизоды свистящего дыхания в детстве.

В настоящее время единственным одобренным средством для профилактики заболевания RSV является паливизумаб (SYNAGIS; MedImmune, Гейтерсбург, Мэриленд,

США). Паливизумаб представляет собой слитое (F)-специфическое моноклональное антитело иммуноглобулина G к RSV, предназначенное для предупреждения серьезных заболеваний нижних дыхательных путей, вызываемых RSV, у детей из группы высокого риска, включая недоношенных младенцев, родившихся в гестационном возрасте 35 недель или меньше. Отчасти из-за высокой стоимости профилактики паливизумабом, последние рекомендации Американской академии педиатрии не рекомендуют ее здоровым недоношенным младенцам, родившимся в гестационном возрасте 29 недель или позже. Более того, безопасные и эффективные активные вакцины остаются недоступными. Поэтому дополнительные средства профилактики RSV, особенно для использования у здоровых доношенных младенцев, были бы полезными.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение описывает способы, включая схему введения доз антитела к RSV или его фрагмента; фармацевтические композиции и фармацевтические стандартные дозы для лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента.

В одном аспекте настоящее изобретение описывает способы лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включает определение возраста пациента. В случае если пациент находится на втором году жизни, – способ включает введение композиции, содержащей фиксированную дозу 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента. В случае если пациент находится на первом году жизни, – способ включает определение веса пациента, и в случае если пациент имеет вес по меньшей мере 5 килограмм (кг), – способ включает введение композиции, содержащей фиксированную дозу 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включает введение фиксированной дозы 200 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту с весом, составляющим по меньшей мере 5 кг.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включает определение веса пациента и

введение пациенту с весом по меньшей мере 5 кг фиксированной дозы 200 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, или введение пациенту с весом не более 5 кг фиксированной дозы 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления пациент, имеющий вес по меньшей мере 5 кг, имеет вес не более 10 кг, не более 15 кг или не более 20 кг.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включает определение возраста пациента и введение фиксированной дозы 200 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в возрасте 3 месяца или старше. В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включает определение возраста пациента и введение фиксированной дозы 200 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в возрасте 6 месяцев или старше.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включает определение возраста пациента и введение фиксированной дозы 200 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в возрасте 3 месяца или старше и введение фиксированной дозы 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в возрасте не более 3 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включает определение возраста пациента и введение фиксированной дозы 200 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в возрасте 6 месяцев или старше и введение фиксированной дозы 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в возрасте не более 6 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включает определение того, переживает ли пациент свой первый или второй сезон RSV. В случае если пациент переживает свой второй сезон RSV, – способ включает введение композиции, содержащей фиксированную дозу 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента. В случае если пациент переживает свой первый сезон RSV, – способ включает

определение веса пациента, и в случае если пациент имеет вес по меньшей мере 5 килограмм (кг), – введение композиции, содержащей фиксированную дозу 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включает определение того, переживает ли пациент свой первый или второй сезон RSV; и введение фиксированной дозы 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, переживающему второй сезон RSV.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включает определение того, переживает ли пациент свой первый или второй сезон RSV. В случае если пациент переживает свой второй сезон RSV, – способ включает введение пациенту фиксированной дозы 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента. В случае если пациент переживает свой первый сезон RSV, – способ включает введение пациенту фиксированной дозы 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, где пациент переживает свой первый сезон RSV.

В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₅₀ 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC₅₀ 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое.

В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к RSV включает нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV включает антигенсвязывающий фрагмент нирсевимаба.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента в композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция включает ионогенное вспомогательное вещество, буфер, сахар и/или поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления ионогенное вспомогательное вещество включает гидрохлорид L-аргинина в концентрации 80 мМ. В некоторых вариантах осуществления буфер включает 30 мМ L-гистидина/гидрохлорида L-гистидина. В некоторых вариантах осуществления сахар включает 120 мМ сахарозы. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество включает полисорбат-80 в диапазоне от 0,01% (вес/об.) до 0,05% (вес/об.). В

некоторых вариантах осуществления композиция может иметь рН в диапазоне от 5,5 до 6,5. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент может присутствовать в композиции в концентрации 100 мг/мл.

В другом аспекте настоящее изобретение описывает фармацевтические композиции для лечения или предупреждения RSV-инфекции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут включать 100 мг нирсевимаба, и композицию можно вводить пациенту, имеющему вес по меньшей мере 5 кг, на первом году жизни. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут включать 200 мг нирсевимаба, и композицию можно вводить пациенту на втором году жизни.

В некоторых вариантах осуществления после введения фармацевтической композиции у пациента наблюдается $AUC_{0-\infty}$, составляющая более чем 13,4 дня·мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция включает ионогенное вспомогательное вещество, буфер, сахар и/или поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления ионогенное вспомогательное вещество включает гидрохлорид L-аргинина в концентрации 80 мМ. В некоторых вариантах осуществления буфер включает 30 мМ L-гистидина/гидрохлорида L-гистидина. В некоторых вариантах осуществления сахар включает 120 мМ сахарозы. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество включает полисорбат-80 в диапазоне от 0,01% (вес/об.) до 0,05% (вес/об.). В некоторых вариантах осуществления композиция может иметь рН в диапазоне от 5,5 до 6,5. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб может присутствовать в композиции в концентрации 100 мг/мл.

В еще одном аспекте настоящее изобретение описывает стандартную фармацевтическую дозу, включающую нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления стандартная фармацевтическая доза включает 100 мг нирсевимаба. В некоторых вариантах осуществления стандартная фармацевтическая доза включает 200 мг нирсевимаба. В некоторых вариантах осуществления стандартная доза подходит для внутримышечного введения.

В некоторых вариантах осуществления стандартная фармацевтическая доза содержит композицию, содержащую нирсевимаб. В некоторых вариантах осуществления композиция включает ионогенное вспомогательное вещество, буфер, сахар и/или поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления ионогенное вспомогательное вещество

включает гидрохлорид L-аргинина в концентрации 80 мМ. В некоторых вариантах осуществления буфер включает 30 мМ L-гистидина/гидрохлорида L-гистидина. В некоторых вариантах осуществления сахар включает 120 мМ сахарозы. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество включает полисорбат-80 в диапазоне от 0,01% (вес/об.) до 0,05% (вес/об.). В некоторых вариантах осуществления композиция может иметь рН в диапазоне от 5,5 до 6,5. В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб может присутствовать в композиции в концентрации 100 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления нирсевимаб в композиции стабилен при температуре от 2°C до 8°C в течение по меньшей мере 3 месяцев, как определено с помощью высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HPSEC).

Используемые в данном документе термины "антитело" или "иммуноглобулин" относятся к тетрамерному гликопротеину, который состоит из двух тяжелых цепей и двух легких цепей, каждая из которых содержит переменную область и константную область. Антигенсвязывающие части можно получать с помощью методик рекомбинантной ДНК или с помощью ферментативного или химического расщепления интактных антител. Термин "антитело" включает моноклональные антитела, поликлональные антитела, химерные антитела, человеческие антитела и гуманизированные антитела.

Используемые в данном документе термины "антитело" или "его антигенсвязывающий фрагмент" включают искусственные антитела, такие как моноклональные антитела (mAb) и/или их антигенсвязывающие фрагменты, полученные с помощью традиционной гибридомной технологии, с помощью фагового дисплея и/или рекомбинантной технологии. Эти термины включают как интактные молекулы иммуноглобулина, включая, например, поликлональное антитело, моноклональное антитело (mAb), моноспецифическое антитело, биспецифическое антитело, полиспецифическое антитело, а также их части, фрагменты, области, пептиды и производные (получаемые с помощью любой известной методики, такой как без ограничения ферментативное расщепление, синтез пептидов или рекомбинантные методики), такие как, например, иммуноглобулин, лишенный легких цепей, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, scFv, фрагмент антитела, диатело, Fd, CDR-области, или любая часть, или пептидная последовательность антитела, способная к связыванию с антигеном или эпитопом. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может представлять собой человеческое антитело, гуманизированное антитело, антитело животного (например, антитело верблюдовых) или химерное антитело. В одном

варианте осуществления "его антигенсвязывающий фрагмент" представляет собой одноцепочечное антитело, одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), Fab-фрагмент или F(ab')₂-фрагмент.

Используемый в данном документе термин "моноклональное антитело" относится к антителу, полученному из популяции практически однородных антител, т. е. отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах.

Термин "содержит" и его варианты не имеют ограничивающего значения, где эти термины появляются в описании и формуле изобретения.

Если не указано иное, то формы ед. числа и "по меньшей мере один" используются взаимозаменяемо и означают один или более чем один.

Также в данном документе перечисление числовых диапазонов по конечным точкам включает все числа, входящие в этот диапазон (например, от 1 до 5 включает 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,80, 4, 5 и т. д.).

Для любого раскрытого в данном документе способа, который включает дискретные стадии, стадии могут осуществляться в любом возможном порядке. И, при необходимости, любая комбинация двух или более стадий может быть осуществлена одновременно.

Вышеприведенное краткое изложение настоящего изобретения не предназначено для описания каждого раскрытого варианта осуществления или каждого варианта реализации настоящего изобретения. Нижеследующее описание более конкретно представляет иллюстративные варианты осуществления. В нескольких местах по всей заявке рекомендации предусмотрены в виде списков примеров, которые можно использовать в различных комбинациях. В каждом случае перечисленный список служит только в качестве репрезентативной группы и не должен интерпретироваться в качестве исключительного списка.

Все заголовки предназначены для удобства читателя и не должны использоваться для ограничения значения текста, который следует за заголовком, если не указано иное.

Ссылка по всему данному описанию на "один вариант осуществления", "вариант осуществления", "определенные варианты осуществления" или "некоторые варианты осуществления" и т. д. означает, что конкретная особенность, конфигурация, композиция или характеристика, описанные в комбинации с вариантом осуществления, включены в по

меньшей мере один вариант осуществления настоящего изобретения. Таким образом, появление таких фраз в различных местах по всему данному описанию не обязательно относится к одному и тому же варианту осуществления настоящего изобретения. Кроме того, конкретные особенности, конфигурации, композиции или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или нескольких вариантах осуществления.

Если не указано иное, то все числа, выражающие количества компонентов, молекулярные массы и т. д., используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как изменяемые во всех случаях с помощью термина "приблизительно". Соответственно, если иным образом не указано в обратном смысле, то числовые параметры, изложенные в описании и формуле изобретения, являются приближенными представлениями, которые могут варьироваться в зависимости от требуемых свойств, которых стремятся достигнуть с помощью настоящего изобретения. В крайнем случае, а не в качестве попытки ограничить теорию эквивалентов объема формулы изобретения, каждый числовой параметр следует по меньшей мере истолковывать с учетом количества опубликованных значащих цифр и с использованием обычных методов округления.

Несмотря на то, что числовые диапазоны и параметры, определяющие широкий объем настоящего изобретения, представляют собой приблизительные величины, – числовые значения, изложенные в конкретных примерах, сообщаются с наибольшей возможной точностью. Однако все числовые значения по своей сути содержат диапазон, обязательно являющийся результатом стандартного отклонения, обнаруженного в соответствующих тестовых измерениях.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На ФИГ. 1А – ФИГ. 1В показана нуклеотидная последовательность легкой цепи нирсевимаба (SEQ ID NO:11) и трансляция (SEQ ID NO:1). CDR подчеркнуты и разделение между вариабельной и константной областями отмечено знаком "|".

На ФИГ. 2А – ФИГ. 2С показана нуклеотидная последовательность тяжелой цепи нирсевимаба (SEQ ID NO:12) и трансляция (SEQ ID NO:2). CDR подчеркнуты и разделение между вариабельной и константной областями отмечено знаком "|". Места трех аминокислотных замен (M252Y/S254T/T256E; "YTE") в CH2-области Fc-домена, введенных для увеличения периода полужизни нирсевимаба в плазме крови, обведены кружком.

На ФИГ. 3 показана схема исследования фазы 2b, которая дополнительно описана в примере 1. ADA = антитело к лекарственному средству; IM = внутримышечно; LRTI = инфекция нижних дыхательных путей; PK = фармакокинетика. Образцы для PK и ADA были собраны во время скрининга; в дни 91, 151, 361 и при госпитализации вследствие LRTI. Обследования для оценки безопасности проводились от скрининга до дня 361. * Скрининг и визиты в день 1 могли происходить в один и тот же день.

На ФИГ. 4 показана частота случаев всех инфекций нижних дыхательных путей, требующих лечения, через 150 дней после введения дозы, как дополнительно описано в примере 1. LRTI = инфекция нижних дыхательных путей; RSV = респираторно-синцитиальный вирус.

На ФИГ. 5 показан график Каплана-Майера для времени от первой RSV-подтвержденной LRTI, требующей лечения, через 150 дней после дозы, как дополнительно описано в примере 1. LRTI = инфекция нижних дыхательных путей; № = номер ; RSV = респираторно-синцитиальный вирус. P-значения были получены из стратифицированного лог-рангового критерия и критерия Вилкоксона с 2 факторами стратификации (возраст при рандомизации и полушарие) в качестве страт.

На ФИГ. 6А – ФИГ. 6В показана форест-диаграмма для анализа подгруппы в отношении частоты случаев RSV-подтвержденной LRTI (наблюдаемой), требующей лечения, через 150 дней после введения дозы, как дополнительно описано в примере 1. CI = доверительный интервал; LRTI = инфекция нижних дыхательных путей; RRR = снижение относительного риска; RSV = респираторно-синцитиальный вирус.

На ФИГ. 7 показана схема типичного рабочего процесса популяционного фармакокинетического (popPK) анализа, дополнительно описанного в примере 2.

На ФИГ. 8 показана схема типичной структурной модели популяционной фармакокинетики (popPK).

На ФИГ. 9А показан постменструальный возраст младенцев, получавших нирсевимаб в фазе 1b/2a и фазе 2b. На ФИГ. 9В показано исходное распределение веса тела младенцев, получавших нирсевимаб в фазе 1b/2a и фазе 2b.

На ФИГ. 10 показано распределение доступных PK-данных по исследованию. Исследование 1 фазы 1 исследования у здоровых взрослых добровольцев (Griffin et al. 2017, *Antimicrob Agents Chemother.* 61(3), pii: e01714-16); исследование 2 фазы 1b/2a исследования на здоровых недоношенных младенцах от 32 до < 35 недель гестационного возраста (GA)

(Domachowske et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37(9):886-892) и исследование 3 фазы 2b исследования с участием здоровых недоношенных младенцев от 29 до < 35 недель GA (пример 1).

На ФИГ. 11 показан эффект размера и степени зрелости в отношении общего клиренса нирсевимаба.

На ФИГ. 12 показан график критерия адекватности: были предсказаны наблюдаемые концентрации нирсевимаба в сравнении с индивидуальными (левая панель) и наблюдаемые в сравнении с популяционными (правая панель).

На ФИГ. 13А – ФИГ. 13С показаны диагностические графики условных взвешенных остатков. На ФИГ. 13А показана прогнозируемая популяционная концентрации нирсевимаба в мкг/мл. На ФИГ. 13В показано время в днях после введения дозы. На ФИГ. 13С показан график зависимости плотности от условно взвешенных остатков.

На ФИГ. 14 показана визуальная оценка предсказательной способности РК данных младенца при запланированном визите.

На ФИГ. 15 показан график Каплана-Майера исхода инфекции нижних дыхательных путей, подтвержденной респираторно-синцитиальным вирусом, требующей лечения (MALRTI) в фазе 2b исследования, стратифицированного по квартилям AUC. $AUC_{0-\infty}$ = площадь под кривой зависимости концентрации от времени от времени 0 до бесконечности; MALRTI = инфекция нижних дыхательных путей, подтвержденная респираторно-синцитиальным вирусом, требующая лечения; Q = квартиль. На фигуре представлены данные только для субъектов в популяции, получавшей лечение, у которых была по меньшей мере одна измеряемая концентрация нирсевимаба в сыворотке после введения дозы.

На ФИГ. 16 показана визуальная оценка предсказательной способности (VPC) MALRTI по географическому региону, северный на левой панели, южный на правой панели. Указанные линии отражают наблюдаемые оценки для младенцев в группе плацебо, детей с квартилем 1 AUC сыворотки и квартилем 2 AUC или выше. Площадь, окружающая каждую линию, обозначает 95% доверительный интервал, прогнозируемый моделью вокруг медианы для каждой страты.

На ФИГ. 17 показан форест-график ковариантных эффектов в окончательной модели риска.

На ФИГ. 18 показано распределение квартилей воздействия по возрасту и весу тела. $AUC_{0-\infty}$ = площадь под кривой зависимости концентрации от времени от времени 0 до

бесконечности; Q = квартиль. На фигуре представлены данные только для субъектов в популяции, получавшей лечение, у которых была по меньшей мере одна измеряемая концентрация нирсевимаба в сыворотке после введения дозы. Сплошная горизонтальная линия при 5 кг и пунктирные вертикальные линии при 3 и 6 месяцах подчеркивают различия в распределении Q1 среди различных диапазонов возраста и веса тела.

На ФИГ. 19 показаны эффекты веса тела и возраста в отношении воздействия и эффективности. Эффективность нирсевимаба у субъектов с самым низким квартилем AUC не отличалась от плацебо; диапазоны AUC от Q2 до Q4 были целью клинической эффективности *in vivo*.

На ФИГ. 20 показано прогнозируемое распределение AUC предполагаемой дозы нирсевимаба для более чем 5 кг в популяции фазы 2b, чтобы соответствовать воздействиям, наблюдаемым в группе не более 5 кг в первый сезон RSV. AUC = площадь под кривой зависимости концентрации от времени. Числа над осью абсцисс относятся к количеству субъектов в каждой категории. Прогнозируемые значения AUC оцениваются в качестве соотношения введенной дозы и общего клиренса для всех младенцев, как получено из оценок модели популяционной PK. Прогнозируемое распределение AUC розовым цветом подчеркивает прогнозируемое воздействие для 360 младенцев из популяции фазы 2b с весом тела ≥ 5 кг в случае если им вводят дозу 50 мг (изучаемая доза) по сравнению с 100 мг (предполагаемая) нирсевимаба. Желтая прямоугольная диаграмма иллюстрирует распределение AUC для младенцев из популяции фазы 2b с весом тела < 5 кг. На фигуре представлены данные только для субъектов в популяции, получавшей лечение, у которых была по меньшей мере одна измеряемая концентрация нирсевимаба в сыворотке после введения дозы.

На ФИГ. 21 показано распределение возраста и веса тела для виртуальных младенцев в популяции фазы 3 и фазы 2/3 в 1^{-м} сезоне RSV. Все виртуальные младенцы весили 1,5 кг или имели гестационный возраст > 34 недель (GA) на момент введения дозы. Доза представляет собой однократную фиксированную дозу 50 мг IM или дозу 100 мг IM. Прямоугольники представляют собой межквартильный диапазон (от 25^{-го} до 75^{-го} перцентиля), верхняя и нижняя планки ошибок показывают наибольшее значение, в 1,5 раза больше 75^{-го} или 25^{-го} перцентиля соответственно.

На ФИГ. 22 показано прогнозируемую AUC для виртуальных младенцев в популяции фазы 3 и фазы 2/3 в 1^{-ом} сезоне RSV. Все виртуальные младенцы весили 1,5 кг или имели

гестационный возраст > 34 недель (GA) на момент введения дозы. Доза представляет собой однократную фиксированную дозу 50 мг IM или дозу 100 мг IM. Пунктирная линия отражает целевой порог AUC 13,4 дня·мг/мл. Прямоугольники представляют собой межквартильный диапазон (от 25^{-го} до 75^{-го} перцентиля), верхняя и нижняя планки ошибок показывают наибольшее значение, в 1,5 раза больше 75^{-го} или 25^{-го} перцентиля соответственно.

На ФИГ. 23 показано распределение возраста и веса тела для виртуальных младенцев в популяции фазы 2/3 во 2^{-ом} сезоне RSV. Доза представляет собой однократную фиксированную дозу 200 мг IM. Прямоугольники представляют собой межквартильный диапазон (от 25^{-го} до 75^{-го} перцентиля), верхняя и нижняя планки ошибок показывают наибольшее значение, в 1,5 раза больше 75^{-го} или 25^{-го} перцентиля соответственно.

На ФИГ. 24 показана прогнозируемая AUC для виртуальных младенцев в популяции фазы 2/3 во 2^{-ом} сезоне RSV. Доза представляет собой однократную фиксированную дозу 200 мг IM. Пунктирная линия отражает целевой порог AUC 13,4 дня·мг/мл. Прямоугольники представляют собой межквартильный диапазон (от 25^{-го} до 75^{-го} перцентиля), верхняя и нижняя планки ошибок показывают наибольшее значение, в 1,5 раза больше 75^{-го} или 25^{-го} перцентиля соответственно.

На ФИГ. 25 показана нейтрализация *in vitro* RSV A2 (левая панель) и RSVB 9320 (правая панель) различными антителами, включая нирсевимаб (1G7), 1F5, 2D10 и D25, каждый из которых ингибировал RSV A2 и RSV B9320, как измерено в анализе микронеutralизации.

На ФИГ. 26 показана нейтрализация *in vitro* RSV A2 (левая панель) и RSVB 9320 (правая панель) различными антителами, включая D25, нирсевимаб (1G7) и варианты нирсевимаба (1G7-GLM, B12-1, E3-5 и E9-2), как измерено в анализе микронеutralизации (с+v = клетки плюс вирус).

На ФИГ. 27А – ФИГ. 27В показан эффект месяца рождения в отношении типичного возраста пациента во время сезона RSV в Соединенных Штатах. На ФИГ. 27А показано, что пациент, родившийся в апреле (обозначен незаполненной стрелкой), может пережить второй сезон RSV в октябре года своего рождения (в то время как возраст ~7 месяцев, обозначен закрашенной стрелкой). На ФИГ. 27В показано, что пациент, родившийся в июне (обозначен незаполненной стрелкой), может в возрасте ~7 месяцев (обозначен закрашенной стрелкой) пережить свой первый сезон RSV.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Настоящее изобретение описывает способы, включая схему введения доз антитела к RSV или его фрагмента; фармацевтические композиции и фармацевтические стандартные дозы для лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента. В некоторых вариантах осуществления антитело к RSV или его фрагмент включает нирсевимаб (также известный как MEDI8897) или фрагмент нирсевимаба.

В одном аспекте настоящее изобретение описывает схему введения доз антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента. В частности, схема введения доз предусматривает фиксированные дозы для пациентов в зависимости от возраста, или веса, или того и другого. В некоторых вариантах осуществления антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент включает моноклональное антитело или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела.

В некоторых вариантах осуществления антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеет значение IC₅₀ не более 10 нг/мл в анализе нейтрализации *in vitro*. В типичном анализе нейтрализации *in vitro* клетки HEp-2 инфицированы RSV и его антителом или его антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления IC₅₀ составляет по меньшей мере 1 нг/мл, по меньшей мере 2 нг/мл, по меньшей мере 3 нг/мл, по меньшей мере 4 нг/мл, по меньшей мере 5 нг/мл, по меньшей мере 6 нг/мл, по меньшей мере 7 нг/мл или по меньшей мере 8 нг/мл для подтипа RSV A, включая, например, RSV A2. В некоторых вариантах осуществления IC₅₀ составляет не более 9 нг/мл, не более 8 нг/мл, не более 7 нг/мл, не более 6 нг/мл, не более 5 нг/мл, не более 4 нг/мл, не более 3 нг/мл или не более 2 нг/мл для подтипа RSV, включая, например, RSV A2. В некоторых вариантах осуществления IC₅₀ составляет по меньшей мере 1 нг/мл, по меньшей мере 2 нг/мл, по меньшей мере 3 нг/мл, по меньшей мере 4 нг/мл, по меньшей мере 5 нг/мл, по меньшей мере 6 нг/мл, по меньшей мере 7 нг/мл или по меньшей мере 8 нг/мл для подтипа RSV B, включая, например, RSV B9320. В некоторых вариантах осуществления IC₅₀ составляет не более 9 нг/мл, не более 8 нг/мл, не более 7 нг/мл, не более 6 нг/мл, не более 5 нг/мл, не более 4 нг/мл, не более 3 нг/мл или не более 2 нг/мл для подтипа B RSV, включая, например, RSV B9320. В одном варианте осуществления IC₅₀ измеряют в анализе нейтрализации *in vitro*, которая описана в примере 3 и/или 4, включая, например, для RSV A2 и/или RSV B9320.

В некоторых вариантах осуществления антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент включает человеческое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

Применение антител человека для терапии у человека может уменьшить вероятность возникновения побочных эффектов, обусловленных иммунной реакцией отдельного человека против последовательностей, отличных от человеческих. В другом варианте осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут быть гуманизированными. В другом варианте осуществления антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент могут представлять собой химерное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент может иметь изотип IgG, IgA, IgM или IgE. В одном варианте осуществления антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеет изотип IgG.

В некоторых вариантах осуществления антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеет низкую или нейтральную изоэлектрическую точку (pI), т. е. pI, при котором белок не имеет суммарного заряда. В некоторых вариантах осуществления pI антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента имеет значение pI 5,5, по меньшей мере pI 6, по меньшей мере pI 6,3, по меньшей мере pI 6,4. В некоторых вариантах осуществления pI антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента имеет значение не более pI 6,7, не более pI 7, не более pI 7,5. В типичном варианте осуществления антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент могут иметь pI в определенном диапазоне, например, в диапазоне от приблизительно pI 5,5 до приблизительно pI 7,5. В типичном варианте осуществления антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент может иметь pI в диапазоне от pI 6,4 до pI 6,7. В одном варианте осуществления антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеет pI pI 6,4.

В некоторых вариантах осуществления антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент включает нирсевимаб (также известный как MEDI8897) или антигенсвязывающий фрагмент нирсевимаба. Нирсевимаб представляет собой рекомбинантный человеческий иммуноглобулин (Ig) G1 каппа (κ-моноклональное антитело, полученное из D25. Нирсевимаб нейтрализует RSV посредством связывания с высококонсервативным нейтрализуемым эпитопом на конформации белка F RSV до слияния. Это связывание препятствует тому, чтобы белок F RSV опосредовал слияние между вирусной и клеточной мембранами, что является важной стадией проникновения вируса.

Нирсевимаб имеет полноразмерную аминокислотную последовательность легкой цепи, которая показана на ФИГ. 1 (SEQ ID NO:1) и полноразмерную аминокислотную последовательность тяжелой цепи, которая показана на ФИГ. 2 (SEQ ID NO:2).

Нирсевимаб имеет следующие последовательности CDR: CDR-L1 легкой цепи QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3), CDR-L2 легкой цепи VASNLET (SEQ ID NO:4), CDR-L3 легкой цепи QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5), CDR-H1 тяжелой цепи DYIIN (SEQ ID NO:6), CDR-H2 тяжелой цепи GIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) и CDR-H3 тяжелой цепи ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8). На ФИГ. 1 и ФИГ. 2 подчеркнуты 6 CDR.

Нирсевимаб имеет переменную последовательность легкой цепи из аминокислотных остатков 1-107 на ФИГ. 1 (SEQ ID NO:9) и переменную последовательность тяжелой цепи из аминокислотных остатков 1-126 на ФИГ. 2 (SEQ ID NO:10).

Нуклеотиды, кодирующие аминокислоты полноразмерной легкой цепи нирсевимаба, также показаны на ФИГ. 1 (SEQ ID NO:11). Нуклеотиды, кодирующие аминокислоты полноразмерной тяжелой цепи нирсевимаба, также показаны на ФИГ. 2 (SEQ ID NO:12).

Нирсевимаб кодируется вектором RSV mAb 1G7 pOE YTE, депонированным Американской коллекцией типовых культур (ATCC[®]), 10801 University Boulevard, Манассас, Вирджиния, 20110-2209, США, под номером указания патентного депонирования ATCC РТА-125141 21 сентября 2018 г. Это депонирование соответствует Будапештскому договору о международном признании депонирования микроорганизмов для целей патентной процедуры.

Вектор RSV mAb 1G7 pOE, содержащий нирсевимаб, был депонирован Американской коллекцией типовых культур (ATCC[®]), 10801 University Boulevard, Манассас, Вирджиния, 20110-2209, США, под номером указания патентного депонирования ATCC РТА-125140 21 сентября 2018 г. Это депонирование соответствует Будапештскому договору о международном признании депонирования микроорганизмов для целей патентной процедуры.

Нирсевимаб связывает высококонсервативный эпитоп на RSV F и нейтрализует разнообразный набор штаммов RSV A и B с более чем в 50 раз более высокой активностью, чем паливизумаб. При аналогичных концентрациях в плазме крови профилактическое введение нирсевимаба в 9 раз более эффективно, чем паливизумаба в отношении снижения вирусной нагрузки в легких на $> 3 \log$ у хлопковых крыс, инфицированных подтипами RSV

А или В. (Zhu et al. Sci Transl Med. 2017; 9(388). pii:eaaj1928.) Антитело нирсевимаб сконструировано с заменой 3 аминокислот (M257Y/S259T/T261E [YTE]) в высококонсервативном фрагменте кристаллизуемой области. Эта YTE-модификация увеличивает период полужизни антитела в плазме крови ($t_{1/2}$) за пределы обычных 21–28 дней. В фазе 1 плацебо-контролируемого исследования здоровых взрослых нирсевимаб имел благоприятный профиль безопасности и увеличенное среднее значение $t_{1/2}$, составлявшее 85–117 дней, с повышенными уровнями нейтрализующих RSV антител, выявляемыми в плазме крови в течение более чем 150 дней. (Griffin et al. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 61:e01714–e01716.)

В исследовании фазы 1b/2a с повышением дозы здоровые недоношенные младенцы гестационного возраста 32–35 недель были рандомизированы для получения однократной внутримышечной инъекции нирсевимаба (10 мг, 25 мг или 50 мг) или плацебо, и нирсевимаб наблюдали в отношении благоприятного профиля безопасности у здоровых недоношенных младенцев и поддержки защиты от RSV в течение обычного 5-месячного сезона после однократной внутримышечной (IM) дозы 50 мг. (Domachowske et al. Pediatr Infect Dis J. 2018; 37(9):886-892.)

Фармакокинетические данные в фазе исследования 1b/2a нирсевимаба продемонстрировали, что однократная доза 50 мг поддерживает концентрацию антител, предсказывающую защиту от RSV-заболевания, в течение по меньшей мере 5 месяцев у большинства младенцев. (Domachowske et al. Pediatr Infect Dis J. 2018; 37(9):886-892.)

В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV может включать последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с SEQ ID NO:1 (последовательность легкой цепи нирсевимаба) и/или последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с SEQ ID NO:2 (последовательность тяжелой цепи нирсевимаба). В некоторых

вариантах осуществления моноклональное антитело к RSV может включать последовательность, содержащую SEQ ID NO:1 и/или SEQ ID NO:2.

В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV может включать последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3); последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью VASNLET (SEQ ID NO:4); последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5); последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью DYIN (SEQ ID NO:6), последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75% , по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью GIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7); и/или последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере

мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8).

В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV может включать QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3), VASNLET (SEQ ID NO:4), QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5), DYIIN (SEQ ID NO:6), GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) и/или ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8).

В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV может включать последовательность CDR вариабельной области легкой цепи или последовательность CDR вариабельной области тяжелой цепи, которые отличаются по одной аминокислоте от соответствующей последовательности CDR нирсевимаба. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV может включать последовательность CDR вариабельной области легкой цепи или последовательность CDR вариабельной области тяжелой цепи, которые отличаются двумя аминокислотами от соответствующей последовательности CDR нирсевимаба.

В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV может включать последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью SEQ ID NO:9, и/или последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью SEQ ID NO:10.

Неожиданно, и как дополнительно описано в примерах настоящего изобретения, популяционный фармакокинетический анализ и анализ зависимости воздействие-ответ всех накопленных данных фармакокинетики (см. Griffin et al. 2017, Antimicrob Agents Chemother.

61(3), pii: e01714-16; Domachowske et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37(9):886-892 и пример 1) у здоровых взрослых и младенцев, и данные об эффективности исследования фазы 2b у младенцев с различной степенью недоношенности (см. пример 1) показали, что в то время как доза нирсевимаба 50 мг IM поддерживала концентрацию нирсевимаба в плазме крови на уровне, который, как ожидается, будет защитным в течение всего сезона RSV, наблюдалось снижение эффективности у более тяжелых младенцев.

Целевая концентрация в плазме крови 6,8 мкг/мл была выбрана для исследования фазы 2b на основе провокационных испытаний RSV на хлопковых крысах, модель, которая оказалась надежным прогностическим фактором целевых концентраций и использовалась для выбора дозы паливизумаба. Доза 50 мг IM была выбрана для исследования фазы 2b на основе модели популяционной PK, используемой для определения дозы, которая будет поддерживать концентрацию нирсевимаба в плазме крови выше 6,8 мкг/мл в течение 5-месячного сезона RSV. И, действительно, Domachowske et al. сообщили, что данные фармакокинетики в фазе 1b/2a исследования нирсевимаба продемонстрировали, что однократная доза 50 мг поддерживает концентрацию антител в плазме крови выше 6,8 мкг/мл в течение по меньшей мере 5 месяцев у большинства младенцев. (*Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37(9):886-892.)

Однако анализ данных и моделирование, выполненные с использованием данных, полученных в исследовании фазы 2b с использованием фиксированной дозы 50 мг, приводили в результате к новому определенному клинически эффективному целевому показателю воздействия $AUC_{0-\infty}$, составлявшему 13,4 дня·мг/мл. В то время как доза 50 мг приводила в результате к достижению эффективного целевого показателя воздействия $AUC_{0-\infty}$, составлявшему 13,4 дня·мг/мл у 97% младенцев с весом тела < 5 кг, доза 50 мг была субоптимальной для > 59% младенцев с весом тела \geq 5 кг.

Дополнительное моделирование (см. пример 2) показывает, что различные фиксированные дозы (включая, например, вводимые по весу) обеспечили бы адекватную дозу для поддержания концентрации нирсевимаба в плазме крови выше целевой AUC, которая продемонстрировала себя клинически эффективной в исследовании фазы 2b в течение всего сезона RSV. Этими дозами являются: однократная фиксированная доза 50 мг IM для младенцев не более 5 кг, у которых наступал их первый сезон RSV; однократная фиксированная доза 100 мг IM для младенцев с весом по меньшей мере 5 кг, у которых наступал их первый сезон RSV; и однократная фиксированная доза 200 мг IM для младенцев,

у которых наступал их второй сезон RSV. Ожидается, что вес тела большинства младенцев второго года жизни на момент введения дозы будет в диапазоне от 10 кг до 15 кг.

Способы введения

В одном аспекте настоящее изобретение описывает способы лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом.

В некоторых вариантах осуществления способ включает определение возраста пациента. Например, может быть определено, находится ли пациент на первом году жизни или на втором году жизни. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента может составлять по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 6 месяцев или по меньшей мере 12 месяцев (т. е. один год). В некоторых вариантах осуществления возраст пациента может составлять не более одного года или не более двух лет.

В некоторых вариантах осуществления определение возраста пациента может включать определение гестационного возраста пациента. Например, в некоторых вариантах осуществления пациент может иметь гестационный возраст, составляющий по меньшей мере 20 недель, по меньшей мере 21 неделю, по меньшей мере 22 недели, по меньшей мере 23 недели, по меньшей мере 24 недели, по меньшей мере 25 недель, по меньшей мере 26 недель, по меньшей мере 27 недель, по меньшей мере 28 недель, по меньшей мере 29 недель, по меньшей мере 30 недель, по меньшей мере 31 неделю, по меньшей мере 32 недели, по меньшей мере 33 недели, по меньшей мере 34 недели, по меньшей мере 35 недель, по меньшей мере 36 недель, по меньшей мере 37 недель, по меньшей мере 38 недель или по меньшей мере 39 недель. В типичном варианте осуществления пациент может иметь гестационный возраст, составляющий по меньшей мере 29 недель.

В некоторых вариантах осуществления способ включает определение наступления у пациента первого сезона RSV или второго сезона RSV. Например, в Соединенных Штатах, где начало сезона RSV варьируется с середины сентября до середины ноября, и смещение сезона с середины апреля до середины мая, у пациента, родившегося в апреле, может быть второй сезон RSV в октябре его года рождения (в то время как возраст ~7 месяцев) (см. ФИГ. 27А), в то время как пациент, родившийся в июне, может переживать свой первый сезон RSV в декабре того же года (в то время как возраст также составляет ~7 месяцев) (см. ФИГ. 27В).

В некоторых вариантах осуществления возраст пациента, у которого наступает первый сезон RSV, может составлять по меньшей мере 1 месяц, по меньшей мере 3 месяца

или по меньшей мере 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента, у которого наступает второй сезон RSV в жизни, составляет от по меньшей мере 6 месяцев до не более 2 лет.

В некоторых вариантах осуществления способ включает определение веса пациента. Например, в некоторых вариантах осуществления пациент может иметь вес по меньшей мере 4 килограмма (кг), по меньшей мере 5 кг, по меньшей мере 6 кг, по меньшей мере 7 кг, по меньшей мере 8 кг, по меньшей мере 9 кг или по меньшей мере 10 кг. В некоторых вариантах осуществления пациент может иметь вес не более 5 кг, не более 6 кг, не более 7 кг, не более 8 кг, не более 9 кг, не более 10 кг, не более 11 кг, не более 12 кг, не более 13 кг, не более 14 кг, не более 15 кг, не более 16 кг, не более 17 кг, не более 18 кг, не более 19 кг или не более 20 кг. В типичном варианте осуществления пациент может иметь вес от по меньшей мере 5 кг до не более 20 кг.

В некоторых вариантах осуществления у пациента может быть хроническое заболевание легких (CLD). Недоношенные дети подвергаются повышенному риску развития CLD из-за незрелости их легких при рождении и повреждения легких в результате таких процедур, как использование аппарата искусственной вентиляции легких и/или использование высокой концентрации кислорода. Младенцы с CLD находятся в группе особого риска заболеваемости RSV-инфекцией. (Carpenter et al. 2004 *Pediatr Infect Dis J.* 23(1 Suppl):S33-40.)

В некоторых вариантах осуществления у пациента может быть врожденный порок сердца (CHD). В некоторых вариантах осуществления CHD может включать гемодинамически значимый CHD, который может отрицательно влиять на кровоток в легких. Дети с гемодинамически значимым CHD чаще госпитализируются в связи с RSV (Boyce et al. 2000 *J Pediatr.* 137 (6):865-870), и дети с CHD, госпитализированные по поводу RSV, имеют повышенный риск необходимости в интенсивной терапии и механической вентиляции (Altman et al. 2000 *Pediatr Cardiol.* 21(5):433-438).

В некоторых вариантах осуществления у пациента может быть синдром Дауна. Сообщалось, что дети с синдромом Дауна имеют значительно более высокий риск тяжелой RSV-инфекции, чем дети без синдрома Дауна (Beckhaus et al., *Pediatrics* 2018; 142 (3):e20180225).

В некоторых вариантах осуществления у пациента может проявляться иммунодефицит. Иммунодефицит может являться первичным иммунодефицитом или

приобретенным иммунодефицитом. В нескольких исследованиях сообщалось, что RSV-инфекции могут быть более частыми или более тяжелыми у младенцев с врожденными или приобретенными иммунодефицитами (включая, например, младенцев с HIV-инфекцией или реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и трансплантатов солидных органов), чем у здоровых младенцев (см., например, Lanari et al., *J Immunol Res.* 2014; 2014:850831).

В некоторых вариантах осуществления способ будет включать введение композиции, включающей фиксированную дозу антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, включая, например, нирсевимаб или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления фиксированная доза антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента может включать дозу 50 мг, дозу 100 мг, дозу 150 мг, дозу 200 мг, дозу 250 мг или дозу 300 мг.

В некоторых вариантах осуществления способ будет включать введение композиции в зависимости от возраста и/или веса пациента.

Например, в типичном варианте осуществления способ может включать введение композиции, включающей фиксированную дозу 200 мг нирсевимаба, в случае если пациент находится на втором году жизни.

В другом типичном варианте осуществления способ может включать введение композиции, включающей фиксированную дозу 200 мг нирсевимаба, в случае если пациент имеет вес по меньшей мере 5 кг.

В типичном варианте осуществления способ может включать введение композиции, включающей фиксированную дозу 50 мг или 100 мг антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, в случае если пациент находится на первом году жизни, в зависимости от веса пациента. Например, в случае если пациент имеет вес не более 5 кг, может быть введена композиция, включающая фиксированную дозу 50 мг нирсевимаба. Дополнительно или в качестве альтернативы, в случае если пациент имеет вес по меньшей мере 5 кг, можно вводить композицию, включающую фиксированную дозу 100 мг нирсевимаба.

В другом типичном варианте осуществления способ может включать введение композиции, включающей фиксированную дозу 200 мг антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, в случае если пациент находится в возрасте 3 месяцев или старше.

В дополнительном типичном варианте осуществления способ может включать определение возраста пациента и введение композиции, включающей фиксированную дозу 200 мг антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, в случае если пациент находится в возрасте 3 месяцев или старше, введение композиции, включающей фиксированную дозу 100 мг антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, в случае если пациент находится в возрасте не более 3 месяцев.

В последующем типичном варианте осуществления способ может включать определение веса пациента и введение композиции, включающей фиксированную дозу 200 мг антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, в случае если пациент имеет вес по меньшей мере 5 кг, введение композиции, включающей фиксированную дозу 100 мг антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, в случае если пациент имеет вес не более 5 кг.

В некоторых вариантах осуществления способ будет включать введение композиции в зависимости от сезона RSV, который наступает для пациента (т. е. первого сезона RSV или второго сезона RSV) и/или веса пациента.

Например, в типичном варианте осуществления способ может включать введение композиции, включающей фиксированную дозу 100 мг нирсевимаба, в случае если пациент переживает свой первый сезон RSV.

В другом типичном варианте осуществления способ может включать введение композиции, включающей фиксированную дозу 200 мг нирсевимаба, в случае если пациент переживает свой второй сезон RSV.

В последующем типичном варианте осуществления способ может включать определение сезона RSV пациента и веса пациента. Способ может дополнительно включать введение композиции, включающей фиксированную дозу 100 мг антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента в случае если пациент переживает свой первый сезон RSV и имеет вес по меньшей мере 5 кг, и введение композиции, включающей фиксированную дозу 200 мг антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, в случае если пациент переживает свой второй сезон RSV. В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать введение композиции, включающей фиксированную дозу 50 мг антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, в случае если пациент переживает свой первый сезон RSV и имеет вес не более 5 кг.

В некоторых вариантах осуществления дозу можно вводить в начале сезона RSV. В Соединенных Штатах, например, начало сезона RSV колеблется с середины сентября до середины ноября с пиком сезона с конца декабря до середины февраля и смещением сезона с середины апреля до середины мая. (Rose et al. 2018 MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 67:71–76.) В более низких широтах, например во Флориде, сезон RSV начинается раньше и длится дольше, чем в большинстве регионов страны. (*Id.*) Напротив, в большей части южного полушария эпидемии RSV обычно происходят в период с мая по сентябрь, однако в тропическом или субтропическом видах климата вспышки RSV часто связаны с сезоном дождей. (Srichaenchai et al. 2016 J Hum Virol Retrovirol 3(1): 00076.)

В некоторых вариантах осуществления доза может вводиться парентерально. В некоторых вариантах осуществления доза может вводиться внутримышечно.

В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдается $AUC_{0-\infty}$ более чем 10 дней мг/мл, 11 дней мг/мл, 12 дней мг/мл, 13 дней мг/мл или 14 дней мг/мл. В типичном варианте осуществления у пациента наблюдается $AUC_{0-\infty}$ более чем 13,4 дня мг/мл. Как дополнительно описано в примере 2, ожидается, что доза нирсевимаба, приводящая к AUC в плазме крови более чем 13,4 дня мг/мл в течение обычного 5-месячного сезона RSV, обеспечит оптимальную защиту от RSV у младенцев в течение первого года жизни и у детей с высоким риском в течение второго года жизни.

В некоторых вариантах осуществления способ включает профилактическое введение композиции, включающей антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент, для предупреждения или задержки развития RSV-инфекции. Профилактическое лечение может быть начато до того, как у пациента проявятся симптомы инфекции RSV. Введение можно проводить до, во время или после диагностики или развития симптомов инфекции RSV. Лечение, начатое после развития симптомов, может привести к уменьшению выраженности симптомов RSV или полному устранению симптомов RSV.

Введение композиции, включающей антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент, может происходить до, во время и/или после других лечений. Такое комбинированное лечение может включать введение антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента во время и/или после применения другого противовирусного соединения. Введение антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента может быть разделено во времени от введения других средств часами, днями или даже неделями.

Композиции

В другом аспекте настоящее изобретение описывает композицию, включающую антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления композиция включает нирсевимаб или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления композиция включает терапевтически эффективное количество антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления композиция может включать состав, который описан в WO 2018/160722 A1. В некоторых вариантах осуществления композиция включает фармацевтическую композицию. Фармацевтическая композиция может дополнительно включать фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель, солюбилизатор, эмульгатор, консервант и/или адъювант. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает способы лечения пациента с помощью введения такой фармацевтической композиции.

В конкретных вариантах осуществления приемлемые материалы, включенные в композицию, нетоксичны для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать материалы состава для модификации, поддержания или сохранения, например, pH, осмоляльности, вязкости, прозрачности, цвета, изотоничности, запаха, стерильности, стабильности, скорости растворения или высвобождения, адсорбции или проникновения композиции. В таких вариантах осуществления подходящие материалы состава включают без ограничения аминокислоты (такие как глицин, глутамин, аспарагин, аргинин или лизин); противомикробные препараты; антиоксиданты (такие как аскорбиновая кислота, сульфит натрия или гидросульфит натрия); буферы (такие как борат, бикарбонат, трис-HCl, цитраты, фосфаты или другие органические кислоты); объемообразующие средства (такие как маннит или глицин); хелатирующие средства (такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA)); комплексообразующие средства (такие как кофеин, поливинилпирролидон, бета-циклодекстрин или гидроксипропил-бета-циклодекстрин); вспомогательные вещества; моносахариды; дисахариды и другие углеводы (такие как глюкоза, сахароза, манноза или декстрины); белки (такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины); красители, ароматизаторы и разбавители; эмульгаторы; гидрофильные полимеры (такие как поливинилпирролидон); полипептиды с низкой молекулярной массой; солеобразующие противоионы (такие как натрий); консерванты (такие как хлорид бензалкония, бензойная

кислота, салициловая кислота, тимеросал, фенэтиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, сорбиновая кислота или перекись водорода); растворители (такие как глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль); сахарные спирты (такие как маннит или сорбит); суспендирующие средства; поверхностно-активные вещества или смачивающие средства (такие как плуроники, ПЭГ, сложные эфиры сорбитана, полисорбаты, такие как полисорбат-20, полисорбат-80, тритон, трометамин, лецитин, холестерин, тилоксапал); средства, повышающие стабильность (такие как сахароза или сорбит); средства, повышающие тоничность (такие как галогениды щелочных металлов, хлорид натрия или калия, маннит, сорбит); средства доставки; разбавители; вспомогательные вещества и/или фармацевтические адьюванты.

Подходящей несущей средой или средой-носителем может быть вода для инъекций, физиологический раствор или искусственная спинномозговая жидкость. В некоторых вариантах осуществления несущая среда или среда-носитель могут быть дополнены другими материалами, обычными в композициях для парентерального введения. Нейтральный забуференный физиологический раствор или физиологический раствор, смешанный с сывороточным альбумином, являются дополнительными примерами несущих сред.

В некоторых вариантах осуществления композиция включает буфер. Типичные буферы включают трис-буфер с рН 7,0-8,5, ацетатный буфер с рН 4,0-5,5 или гистидиновый буфер с рН 5,5-7,4. В некоторых вариантах осуществления композиция включает гистидин или гидрохлорид гистидина или их смесь. В случае если буфер включает аминокислоту (например, гистидин), – аминокислота или соль аминокислоты могут включать физиологически активную (например, L-форму) аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления буфер может быть включен в концентрации, составляющей по меньшей мере 20 мМ, по меньшей мере 30 мМ, по меньшей мере 40 мМ, по меньшей мере 50 мМ, по меньшей мере 60 мМ, по меньшей мере 70 мМ, по меньшей мере 80 мМ, по меньшей мере 90 мМ, по меньшей мере 100 мМ, по меньшей мере 110 мМ, по меньшей мере 120 мМ, по меньшей мере 130 мМ, по меньшей мере 140 мМ или по меньшей мере 150 мМ. В некоторых вариантах осуществления буфер может быть включен в концентрации, составляющей не более 50 мМ, не более 60 мМ, не более 70 мМ, не более 80 мМ, не более 90 мМ, не более 100 мМ, не более 110 мМ, не более 120 мМ, не более 130 мМ, не более 140 мМ, не более 150 мМ или не более 160 мМ. В типичном варианте осуществления буфер включает 30 мМ L-гистидина/L-гистидина гидрохлорида.

В некоторых вариантах осуществления композиция может включать увлажнитель, включая, например, сорбит или его подходящий заменитель.

Компоненты состава могут присутствовать в концентрациях, приемлемых для участка введения. В некоторых вариантах осуществления буфер может использоваться для поддержания композиции при физиологическом рН или немного ниже чем физиологический рН. В некоторых вариантах осуществления рН композиции может составлять по меньшей мере 5, по меньшей мере 5,1, по меньшей мере 5,2, по меньшей мере 5,3, по меньшей мере 5,4, по меньшей мере 5,5, по меньшей мере 5,6, по меньшей мере 5,7, по меньшей мере 5,8, по меньшей мере 5,9, по меньшей мере 6,0, по меньшей мере 6,1, по меньшей мере 6,2, по меньшей мере 6,3, по меньшей мере 6,4, по меньшей мере 6,5, по меньшей мере 6,6, по меньшей мере 6,7, по меньшей мере 6,8, по меньшей мере 6,9, по меньшей мере 7,0, по меньшей мере 7,1, по меньшей мере 7,2, по меньшей мере 7,3, по меньшей мере 7,4, по меньшей мере 7,5, по меньшей мере 7,6, по меньшей мере 7,7, по меньшей мере 7,8 или по меньшей мере 7,9. В некоторых вариантах осуществления рН композиции может составлять не более 5,1, не более 5,2, не более 5,3, не более 5,4, не более 5,5, не более 5,6, не более 5,7, не более 5,8, не более 5,9, не более 6,0, не более 6,1, не более 6,2, не более 6,3, не более 6,4, не более 6,5, не более 6,6, не более 6,7, не более 6,8, не более 6,9, не более 7,0, не более 7,1, не более 7,2, не более 7,3, не более 7,4, не более 7,5, не более 7,6, не более 7,7, не более 7,8, не более 7,9 или не более 8,0. В типичном варианте осуществления рН композиции может находиться в диапазоне от 5 до 8. В типичном варианте осуществления рН композиции может находиться в диапазоне от 5,5 до 6,5. В типичном варианте осуществления рН композиции может составлять 6,0.

В некоторых вариантах осуществления композиция может включать ионогенное вспомогательное вещество. Ионогенное вспомогательное вещество может быть включено в состав антитела с целью изменения состояния заряда антитела в составе, для изменения распределения антитела в составе и/или для коллоидной стабилизации антитела в составе. В некоторых вариантах осуществления ионогенное вспомогательное вещество может включать в себя заряженную аминокислоту, включая, например, лизин и/или аргинин. В некоторых вариантах осуществления ионогенное вспомогательное вещество может включать в себя соль, включая, например, гидрохлорид аргинина (аргинин-HCl), гидрохлорид лизина (лизин-HCl) или хлорид натрия (NaCl). В некоторых вариантах осуществления аминокислота или соль аминокислоты могут включать физиологически активную форму (например, L-форму)

аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления ионогенное вспомогательное вещество может быть включено в концентрации, составляющей по меньшей мере 20 мМ, по меньшей мере 30 мМ, по меньшей мере 40 мМ, по меньшей мере 50 мМ, по меньшей мере 60 мМ, по меньшей мере 70 мМ, по меньшей мере 80 мМ, по меньшей мере 90 мМ, по меньшей мере 100 мМ, по меньшей мере 110 мМ, по меньшей мере 120 мМ, по меньшей мере 130 мМ, по меньшей мере 140 мМ или по меньшей мере 150 мМ. В некоторых вариантах осуществления ионогенное вспомогательное вещество может быть включено в концентрации, составляющей не более 50 мМ, не более 60 мМ, не более 70 мМ, не более 80 мМ, не более 90 мМ, не более 100 мМ, не более 110 мМ, не более 120 мМ, не более 130 мМ, не более 140 мМ, не более 150 мМ или не более 160 мМ. В типичном варианте осуществления ионогенное вспомогательное вещество может присутствовать в концентрации в диапазоне от 50 мМ до 150 мМ. В типичном варианте осуществления ионогенное вспомогательное вещество может присутствовать в концентрации в диапазоне от 75 мМ до 100 мМ. В типичных вариантах осуществления ионогенное вспомогательное вещество может включать гидрохлорид L-аргинина, присутствующий в концентрации 75 мМ или 80 мМ.

В некоторых вариантах осуществления композиция, которая включает антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент, может дополнительно включать сахар, включая, например, сахарозу. В некоторых вариантах осуществления композиция может включать не более 0,5% (вес/об.) сахарозы, не более 1% (вес/об.) сахарозы, не более 5% (вес/об.) сахарозы, не более 10% (вес/об.) сахарозы или не более 15% (вес/об.) сахарозы. В некоторых вариантах осуществления сахар может быть включен в концентрации, составляющей по меньшей мере 50 мМ, по меньшей мере 60 мМ, по меньшей мере 70 мМ, по меньшей мере 80 мМ, по меньшей мере 90 мМ, по меньшей мере 100 мМ, по меньшей мере 110 мМ, по меньшей мере 120 мМ, по меньшей мере 130 мМ, по меньшей мере 140 мМ или по меньшей мере 150 мМ. В некоторых вариантах осуществления сахар может быть включен в концентрации, составляющей не более 60 мМ, не более 70 мМ, не более 80 мМ, не более 90 мМ, не более 100 мМ, не более 110 мМ, не более 120 мМ, не более 130 мМ, не более 140 мМ, не более 150 мМ или не более 160 мМ. В типичном варианте осуществления сахар включает сахарозу в концентрации от 100 мМ до 140 мМ. Например, композиция может включать сахарозу в концентрации 120 мМ.

В некоторых вариантах осуществления композиция, которая включает антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент, может дополнительно включать поверхностно-активное вещество, включая, например, полисорбат. Полисорбат может включать, например, полисорбат-20, полисорбат-40, полисорбат-60 и полисорбат-80. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество может быть включено в концентрации, составляющей 0,0001% (вес/об.), по меньшей мере 0,001% (вес/об.), по меньшей мере 0,002% (вес/об.), по меньшей мере 0,01% (вес/об.), по меньшей мере 0,02% (вес/об.), по меньшей мере 0,03% (вес/об.), по меньшей мере 0,04% (вес/об.), по меньшей мере 0,05% (вес/об.), по меньшей мере 0,06% (вес/об.), по меньшей мере 0,07% (вес/об.), по меньшей мере 0,08% (вес/об.), по меньшей мере 0,09% (вес/об.) или по меньшей мере 0,1% (вес/об.). В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество может быть включено в концентрации, составляющей не более 0,0001% (вес/об.), не более 0,0005% (вес/об.), не более 0,001% (вес/об.), не более 0,002% (вес/об.), не более 0,01% (вес/об.), не более 0,02% (вес/об.), не более 0,03% (вес/об.), не более 0,04% (вес/об.), не более 0,05% (вес/об.), не более 0,06% (вес/об.), не более 0,07% (вес/об.), не более 0,08% (вес/об.), не более 0,09% (вес/об.) или не более 0,1% (вес/об.). Например, в типичном варианте осуществления поверхностно-активное вещество может быть включено в концентрации, находящейся в диапазоне от 0,001% (вес/об.) до 0,5% (вес/об.), в диапазоне от 0,002% (вес/об.) до 0,1% (вес/об.) или в диапазоне от 0,01% (вес/об.) до 0,05% (вес/об.). В типичном варианте осуществления полисорбат-80 включен в диапазоне от 0,01% (вес/об.) до 0,05% (вес/об.). В дополнительном типичном варианте осуществления в композицию включено 0,02% (вес/об.) полисорбата-80. В дополнительном типичном варианте осуществления в композицию включено 0,04% (вес/об.) полисорбата-80.

В некоторых вариантах осуществления антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент может быть в концентрации, составляющей по меньшей мере 50 мг/мл, по меньшей мере 60 мг/мл, по меньшей мере 70 мг/мл, по меньшей мере 80 мг/мл, по меньшей мере 90 мг/мл, по меньшей мере 100 мг/мл, по меньшей мере 110 мг/мл, по меньшей мере 120 мг/мл, по меньшей мере 130 мг/мл, по меньшей мере 140 мг/мл или по меньшей мере 150 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент может быть в концентрации, составляющей не более 60 мг/мл, не более 70 мг/мл, не более 80 мг/мл, не более 90 мг/мл, не более 100 мг/мл, не более 110 мг/мл, не более 120 мг/мл, не более 130 мг/мл, не более 140 мг/мл, не более 150 мг/мл или не более 160 мг/мл. В типичном

варианте осуществления антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент может присутствовать в концентрации в диапазоне от 100 мг/мл до 165 мг/мл. В типичном варианте осуществления нирсевимаб может быть в концентрации 100 мг/мл.

В некоторых вариантах осуществления композиция может храниться при температуре от -20°C до -70°C .

В некоторых вариантах осуществления композиция может храниться при температуре от 2°C до 8°C . В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе составы стабильны в течение продолжительных периодов хранения при комнатной температуре или при температуре в диапазоне от 2°C до 8°C , включая, например, 5°C . В контексте данного документа под комнатной температурой, как правило, понимается температура в диапазоне от 22°C до 25°C . Соответственно, фармацевтические составы являются стабильными после хранения при температуре в диапазоне от 2°C до 8°C (включая, например, 5°C) в течение по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере трех месяцев или по меньшей мере шести месяцев. Используемый в данном документе термин "стабильный" в течение периода хранения (или "стабильность") используется для указания того, что составы противостоят агрегации, разрушению, образованию полуантител и/или фрагментации. Стабильность моноклональных антител можно оценить по степени агрегации, разрушения, образования полуантител или фрагментации, что измеряется с помощью высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HPSEC), статического светорассеяния (SLS), инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FTIR), кругового дихроизма (CD), методик разворачивания с использованием мочевины, флуоресценции собственного триптофана, дифференциальной сканирующей калориметрии и/или методик связывания ANS по сравнению с эталоном.

В случае если предполагается парентеральное введение, – терапевтические композиции для применения могут быть предоставлены в форме апирогенного парентерально приемлемого водного раствора, включающего антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент в фармацевтически приемлемой несущей среде. В некоторых вариантах осуществления особенно подходящей несущей средой для парентеральной инъекции является стерильная дистиллированная вода, в которой антитело составлено в виде стерильного изотонического раствора, сохраненного надлежащим образом. Дополнительно или в качестве альтернативы составы, подходящие для парентерального введения, могут включать стерильный водный препарат антитела к RSV или его антигенсвязывающего

фрагмента или дисперсии стерильных порошков антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, которые могут быть изотоническими с кровью реципиента. Изотонические средства, которые могут быть включены в жидкий препарат, включают сахара, буферы и хлорид натрия. Растворы антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента можно получать в воде, необязательно в смеси с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента могут быть получены в воде, этаноле, полиоле (таком как глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т. п.), растительных маслах, сложных эфирах глицерина и их смесях. В некоторых вариантах осуществления окончательная лекарственная форма может быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях изготовления и хранения. Необходимая текучесть может быть достигнута, например, с использованием липосом, с помощью частиц подходящего размера в случае дисперсий или с использованием поверхностно-активных веществ. Стерилизация жидкого препарата может быть достигнута любым удобным способом, который сохраняет биоактивность антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, например, стерилизацией фильтрацией. Способы получения порошков включают вакуумную высушивание и высушивание при температуре ниже нуля стерильных инъецируемых растворов. Последующее микробное загрязнение можно предупредить с помощью различных противомикробных средств, например, антибактериальных, противовирусных и противогрибковых средств, включая парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновую кислоту, тимеросал и т. п. Поглощение антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента в течение длительного периода может быть достигнуто с помощью включения средств для замедления действия, например, моностеарата алюминия и желатина.

В некоторых вариантах осуществления композиция может включать состав антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента со средством, таким как инъецируемые микросферы, биоразлагаемые частицы, полимерные соединения (такие как полимолочная кислота или полигликолевая кислота), микроносители или липосомы, которые могут обеспечивать контролируемое или замедленное высвобождение продукта, который может быть доставлен посредством инъекции вещества замедленного всасывания. В некоторых вариантах осуществления можно также использовать гиалуроновую кислоту, которая способствует поддержанию продолжительности в циркуляции. В конкретных вариантах

осуществления для введения антитела можно использовать имплантируемые устройства для доставки лекарств.

В некоторых вариантах осуществления композиция может быть удобно представлена в стандартной лекарственной форме. Например, типичная фармацевтическая стандартная доза включает дозу нирсевимаба 50 мг; дозу нирсевимаба 100 мг или дозу нирсевимаба 200 мг. Такая стандартная доза может быть получена любым из способов, хорошо известных в области фармации. В некоторых вариантах осуществления стандартная доза подходит для парентерального введения, включая, например, внутримышечное введение.

Типичные варианты осуществления способа - возраст и вес пациента

1. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

определение возраста пациента;

в случае если пациент находится на втором году жизни – введение композиции, содержащей фиксированную дозу 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента;

в случае если пациент находится на первом году жизни – определение веса пациента;

и

в случае если пациент имеет вес по меньшей мере 5 килограмм (кг) – введение композиции, содержащей фиксированную дозу 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента,

где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₅₀ 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC₅₀ 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое.

2. Способ согласно варианту осуществления 1, где моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержат последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере

мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с SEQ ID NO:1, и/или последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с SEQ ID NO:2.

3. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело против RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержит последовательность, содержащую SEQ ID NO:1 и/или SEQ ID NO:2.

4. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержат:

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3);

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью VASNLET (SEQ ID NO:4);

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5);

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%,

по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью DYIIN (SEQ ID NO:6);

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью GIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7); и/или

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8);

5. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержат QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3), VASNLET (SEQ ID NO:4), QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5), DYIIN (SEQ ID NO:6), GIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) и/или ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8).

6. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержат QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3), VASNLET (SEQ ID NO:4), QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5), DYIIN (SEQ ID NO:6), GIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) и ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8).

7. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV содержит последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью SEQ ID NO:9, и/или последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей

мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью SEQ ID NO:10.

8. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV содержит нирсевимаб, или где антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержит антигенсвязывающий фрагмент нирсевимаба.

9. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пациент, имеющий вес по меньшей мере 5 кг, имеет вес не более 10 кг, не более 15 кг или не более 20 кг.

10. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где возраст пациента на первом году жизни составляет по меньшей мере 1 месяц, возраст составляет по меньшей мере 3 месяца или возраст составляет по меньшей мере 6 месяцев.

11. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где возраст пациента на втором году жизни составляет по меньшей мере один год и не более 2 лет.

12. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где гестационный возраст пациента составляет по меньшей мере 29 недель.

13. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где у пациента наблюдается $AUC_{0-\infty}$ более чем 13,4 дня·мг/мл.

14. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, включающий введение дозы в начале сезона RSV.

15. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, включающий введение дозы внутримышечно.

16. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где у пациента наблюдается синдром Дауна, иммунодефицит, врожденное заболевание легких или врожденный порок сердца или их комбинация.
17. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где у пациента наблюдается врожденное заболевание легких или врожденный порок сердца, или и то, и другое.
18. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, включающий введение моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента в композиции, содержащей по меньшей мере одно из ионогенного вспомогательного вещества, буфера, сахара и поверхностно-активного вещества.
19. Способ согласно варианту осуществления 28, где ионогенное вспомогательное вещество содержит гидрохлорид L-аргинина в концентрации 80 мМ.
20. Фармацевтическая стандартная доза согласно варианту осуществления 18 или варианту осуществления 19, где буфер содержит 30 мМ L-гистидина/L-гистидина гидрохлорида, сахар содержит 120 мМ сахарозы и поверхностно-активное вещество содержит полисорбат-80 в диапазоне от 0,01% (вес/об.) до 0,05% (вес/об.).
21. Способ согласно любому из вариантов осуществления 18-20, где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент в композиции стабильны при температуре от 2°C до 8°C в течение по меньшей мере 3 месяцев, как определено с помощью высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HPSEC).
22. Способ согласно любому из вариантов осуществления 18-21, где композиция имеет pH в диапазоне от 5,5 до 6,5.
23. Способ согласно любому из вариантов осуществления 18-22, где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент присутствуют в композиции в концентрации 100 мг/мл.

Типичные варианты осуществления способа – возраст или вес пациента

1. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту с весом по меньшей мере 5 килограмм (кг) фиксированной дозы 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₅₀ 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC₅₀ 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое.

2. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

определение веса пациента;

введение пациенту с весом по меньшей мере 5 килограмм (кг) фиксированной дозы 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₅₀ 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC₅₀ 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое;

введение пациенту с весом не более 5 кг (кг) фиксированной дозы 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₅₀ 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC₅₀ 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое;

3. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пациент, имеющий вес по меньшей мере 5 кг, имеет вес не более 10 кг, не более 15 кг или не более 20 кг.

4. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

определение возраста пациента и

введение фиксированной дозы 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в возрасте 3 месяца или старше, где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC50 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC50 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое.

5. Способ согласно варианту осуществления 4, где возраст пациента составляет 6 месяцев или старше.

6. Способ согласно варианту осуществления 4 или варианту осуществления 5, где возраст пациента составляет не более двух лет.

7. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

определение возраста пациента;

введение фиксированной дозы 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в возрасте 3 месяца или старше;

введение фиксированной дозы 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в возрасте не более 3 месяцев,

где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC50 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC50 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое.

8. Способ согласно варианту осуществления 7, где возраст пациента в возрасте 3 месяцев или старше составляет не более двух лет.

9. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

определение возраста пациента;

введение фиксированной дозы 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в возрасте 6 месяцев или старше;

введение фиксированной дозы 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в возрасте не более 6 месяцев,

где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₅₀ 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC₅₀ 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое.

10. Способ согласно варианту осуществления 9, где возраст пациента в возрасте 6 месяцев или старше составляет не более двух лет.

11. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где гестационный возраст пациента составляет по меньшей мере 29 недель.

12. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где у пациента наблюдается AUC_{0-∞} более чем 13,4 дня·мг/мл.

13. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, включающий введение дозы в начале сезона RSV.

14. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, включающий введение дозы внутримышечно.

15. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где у пациента наблюдается синдром Дауна, иммунодефицит, врожденное заболевание легких или врожденный порок сердца или их комбинация.

16. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где у пациента наблюдается врожденное заболевание легких или врожденный порок сердца, или и то, и другое.

17. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, включающий введение моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента в

композиции, содержащей по меньшей мере одно из ионогенного вспомогательного вещества, буфера, сахара и поверхностно-активного вещества.

18. Способ согласно варианту осуществления 17, где ионогенное вспомогательное вещество содержит гидрохлорид L-аргинина в концентрации 80 мМ.

19. Способ согласно варианту осуществления 17 или варианту осуществления 18, где буфер содержит 30 мМ L-гистидина/L-гистидина гидрохлорида, сахар содержит 120 мМ сахарозы и/или поверхностно-активное вещество содержит полисорбат-80 в диапазоне от 0,01% (вес/об.) до 0,05% (вес/об.).

20. Способ по любому из вариантов осуществления 18-19, где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент в композиции стабильны при температуре от 2°C до 8°C в течение по меньшей мере 3 месяцев, как определено с помощью высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HPSEC).

21. Способ согласно любому из вариантов осуществления 18-20, где композиция имеет рН в диапазоне от 5,5 до 6,5.

22. Способ согласно любому из вариантов осуществления 18-21, где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент присутствуют в композиции в концентрации 100 мг/мл.

23. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержат последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99% идентична с SEQ ID NO:1, и/или последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по

меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с SEQ ID NO:2.

24. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело против RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержит последовательность, содержащую SEQ ID NO:1 и/или SEQ ID NO:2.

25. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержат:

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3);

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью VASNLET (SEQ ID NO:4);

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5);

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью DYIIN (SEQ ID NO:6);

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по

меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью GHPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7); и/или

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8);

26. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержат QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3), VASNLET (SEQ ID NO:4), QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5), DYIIN (SEQ ID NO:6), GHPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) и/или ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8).

27. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержат QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3), VASNLET (SEQ ID NO:4), QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5), DYIIN (SEQ ID NO:6), GHPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) и ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8).

28. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV содержит последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью SEQ ID NO:9, и/или последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью SEQ ID NO:10.

29. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV содержит нирсевимаб, или где антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержит антигенсвязывающий фрагмент нирсевимаба.

Типичные варианты осуществления способа – сезон RSV и вес пациента

1. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

определение того, переживает ли пациент свой первый или второй сезон RSV;

в случае если пациент переживает свой второй сезон RSV – введение композиции, содержащей фиксированную дозу 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента;

в случае если пациент переживает свой первый сезон RSV – определение веса пациента; и

в случае если пациент имеет вес по меньшей мере 5 килограмм (кг) – введение композиции, содержащей фиксированную дозу 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента,

где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₅₀ 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC₅₀ 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое.

2. Способ согласно варианту осуществления 1, где моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержат последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с SEQ ID NO:1, и/или последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по

меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с SEQ ID NO:2.

3. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело против RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержит последовательность, содержащую SEQ ID NO:1 и/или SEQ ID NO:2.

4. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержат:

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3);

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью VASNLET (SEQ ID NO:4);

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5);

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью DYIIN (SEQ ID NO:6);

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по

меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью GHPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7); и/или

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8);

5. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержат QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3), VASNLET (SEQ ID NO:4), QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5), DYIIN (SEQ ID NO:6), GHPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) и/или ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8).

6. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержат QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3), VASNLET (SEQ ID NO:4), QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5), DYIIN (SEQ ID NO:6), GHPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) и ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8).

7. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV содержит последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью SEQ ID NO:9, и/или последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью SEQ ID NO:10.

8. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV содержит нирсевимаб, или где антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержит антигенсвязывающий фрагмент нирсевимаба.

9. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где пациент, имеющий вес по меньшей мере 5 кг, имеет вес не более 10 кг, не более 15 кг или не более 20 кг.

10. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где возраст пациента, который переживает свой первый сезон RSV, составляет по меньшей мере 1 месяц, возраст составляет по меньшей мере 3 месяца или возраст составляет по меньшей мере 6 месяцев.

11. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где возраст пациента, который переживает свой второй сезон RSV, составляет по меньшей мере 6 месяцев и не более 2 лет.

12. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где гестационный возраст пациента составляет по меньшей мере 29 недель.

13. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где у пациента наблюдается $AUC_{0-\infty}$ более чем 13,4 дня · мг/мл.

14. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, включающий введение дозы в начале сезона RSV.

15. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, включающий введение дозы внутримышечно.

16. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где у пациента наблюдается синдром Дауна, иммунодефицит, врожденное заболевание легких или врожденный порок сердца, или их комбинация.

17. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где у пациента наблюдается врожденное заболевание легких или врожденный порок сердца, или и то, и другое.

18. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, включающий введение моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента в композиции, содержащей по меньшей мере одно из ионогенного вспомогательного вещества, буфера, сахара и поверхностно-активного вещества.

19. Способ согласно варианту осуществления 28, где ионогенное вспомогательное вещество содержит гидрохлорид L-аргинина в концентрации 80 мМ.

20. Фармацевтическая стандартная доза согласно варианту осуществления 18 или варианту осуществления 19, где буфер содержит 30 мМ L-гистидина/L-гистидина гидрохлорида, сахар содержит 120 мМ сахарозы и поверхностно-активное вещество содержит полисорбат-80 в диапазоне от 0,01% (вес/об.) до 0,05% (вес/об.).

21. Способ согласно любому из вариантов осуществления 18-20, где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент в композиции стабильны при температуре от 2°C до 8°C в течение по меньшей мере 3 месяцев, как определено с помощью высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HPSEC).

22. Способ согласно любому из вариантов осуществления 18-21, где композиция имеет pH в диапазоне от 5,5 до 6,5.

23. Способ согласно любому из вариантов осуществления 18-22, где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент присутствуют в композиции в концентрации 100 мг/мл.

Типичные варианты осуществления способа – сезон RSV у пациента

1. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

определение того, переживает ли пациент свой первый или второй сезон RSV; и
введение фиксированной дозы 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, который переживает свой второй сезон RSV, где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC50 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC50 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое.

2. Способ согласно варианту осуществления 1, где возраст пациента составляет 3 месяцев или старше.

3. Способ согласно варианту осуществления 1, где возраст пациента составляет 6 месяцев или старше.

4. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-3, где возраст пациента составляет не более двух лет.

5. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

определение того, переживает ли пациент свой первый или второй сезон RSV;
введение фиксированной дозы 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, где пациент переживает свой второй сезон RSV;

введение фиксированной дозы 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, где пациент переживает свой первый сезон RSV;

где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC50 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC50 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое.

8. Способ согласно варианту осуществления 7, где возраст пациента составляет не более двух лет.
9. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где вес пациента составляет по меньшей мере 5 кг.
10. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где гестационный возраст пациента составляет по меньшей мере 29 недель.
11. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где у пациента наблюдается $AUC_{0-\infty}$ более чем 13,4 дня·мг/мл.
12. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, включающий введение дозы в начале сезона RSV.
13. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, включающий введение дозы внутримышечно.
14. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где у пациента наблюдается синдром Дауна, иммунодефицит, врожденное заболевание легких или врожденный порок сердца или их комбинация.
15. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где у пациента наблюдается врожденное заболевание легких или врожденный порок сердца, или и то, и другое.
16. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, включающий введение моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента в композиции, содержащей по меньшей мере одно из ионогенного вспомогательного вещества, буфера, сахара и поверхностно-активного вещества.

17. Способ согласно варианту осуществления 16, где ионогенное вспомогательное вещество содержит гидрохлорид L-аргинина в концентрации 80 мМ.

18. Способ согласно варианту осуществления 16 или варианту осуществления 17, где буфер содержит 30 мМ L-гистидина/L-гистидина гидрохлорида, сахар содержит 120 мМ сахарозы и/или поверхностно-активное вещество содержит полисорбат-80 в диапазоне от 0,01% (вес/об.) до 0,05% (вес/об.).

19. Способ по любому из вариантов осуществления 17-19, где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент в композиции стабильны при температуре от 2°C до 8°C в течение по меньшей мере 3 месяцев, как определено с помощью высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HPSEC).

20. Способ согласно любому из вариантов осуществления 17-21, где композиция имеет рН в диапазоне от 5,5 до 6,5.

21. Способ согласно любому из вариантов осуществления 17-21, где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент присутствуют в композиции в концентрации 100 мг/мл.

22. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержат последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99% идентична с SEQ ID NO:1, и/или последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с SEQ ID NO:2.

23. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело против RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержит последовательность, содержащую SEQ ID NO:1 и/или SEQ ID NO:2.

24. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержат:

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3);

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью VASNLET (SEQ ID NO:4);

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5);

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью DYIIN (SEQ ID NO:6);

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7); и/или

последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8);

25. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержат QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3), VASNLET (SEQ ID NO:4), QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5), DYIIN (SEQ ID NO:6), GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) и/или ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8).

26. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV или антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержат QASQDIVNYLN (SEQ ID NO:3), VASNLET (SEQ ID NO:4), QQYDNLPLT (SEQ ID NO:5), DYIIN (SEQ ID NO:6), GIIPVLGTVHYGPKFQG (SEQ ID NO:7) и ETALVVSETYLPHYFDN (SEQ ID NO:8).

27. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV содержит последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью SEQ ID NO:9, и/или последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична с последовательностью SEQ ID NO:10.

28. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где моноклональное антитело к RSV содержит нирсевимаб, или где антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержит антигенсвязывающий фрагмент нирсевимаба.

Типичные варианты осуществления фармацевтической стандартной дозы

1. Фармацевтическая стандартная доза, содержащая 100 мг нирсевимаба, где указанная стандартная доза подходит для внутримышечного введения.
2. Фармацевтическая стандартная доза, содержащая 200 мг нирсевимаба, где указанная стандартная доза подходит для внутримышечного введения.
3. Фармацевтическая стандартная доза согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где фармацевтическая стандартная доза содержит композицию, содержащую нирсевимаб, при этом композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно из ионогенного вспомогательного вещества, буфера, сахара и поверхностно-активного вещества.
4. Фармацевтическая стандартная доза согласно варианту осуществления 3, где ионогенное вспомогательное вещество содержит гидрохлорид L-аргинина в концентрации 80 мМ.
5. Фармацевтическая стандартная доза согласно варианту осуществления 3 или варианту осуществления 4, где буфер содержит 30 мМ L-гистидина/L-гистидина гидрохлорида, сахар содержит 120 мМ сахарозы и поверхностно-активное вещество содержит полисорбат-80 в диапазоне от 0,01% (вес/об.) до 0,05% (вес/об.).
6. Фармацевтическая стандартная доза согласно любому из вариантов осуществления 3-5, где нирсевимаб в композиции стабилен при температуре от 2°C до 8°C в течение по меньшей мере 3 месяцев, как определено с помощью высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HPSEC).

7. Фармацевтическая стандартная доза согласно любому из вариантов осуществления 3-6, где композиция имеет рН в диапазоне от 5,5 до 6,5.

8. Фармацевтическая стандартная доза согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где нирсевимаб присутствует в концентрации 100 мг/мл.

Типичные варианты осуществления фармацевтических композиций

1. Фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения RSV-инфекции, при этом композиция содержит 100 мг нирсевимаба, где композиция вводится пациенту в первый год жизни, при этом пациент имеет вес по меньшей мере 5 кг.

2. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 1, где композиция вводится, когда у пациента наступает его первый сезон RSV.

3. Фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения RSV-инфекции, при этом композиция содержит 100 мг нирсевимаба, где композиция вводится пациенту, у которого наступает его первый сезон RSV.

4. Фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения RSV-инфекции, при этом композиция содержит 200 мг нирсевимаба, где композиция вводится пациенту на втором году жизни.

5. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 3, где у пациента наступает его второй сезон RSV.

6. Фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения RSV-инфекции, при этом композиция содержит 200 мг нирсевимаба, где композиция вводится пациенту, у которого наступает его второй сезон RSV.

7. Фармацевтическая композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где у пациента наблюдается врожденное заболевание легких или врожденный порок сердца, или и то, и другое.
8. Фармацевтическая композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где у пациента наблюдается $AUC_{0-\infty}$ более чем 13,4 дня · мг/мл.
9. Фармацевтическая композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, при этом фармацевтическая композиция имеет рН в диапазоне от 5,5 до 6,5.
10. Фармацевтическая композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно из ионогенного вспомогательного вещества, буфера, сахара и поверхностно-активного вещества.
11. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 10, при этом фармацевтическая композиция содержит гидрохлорид L-аргинина в концентрации 80 мМ.
12. Фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления 10 или 11, где буфер содержит 30 мМ L-гистидина/L-гистидина гидрохлорида, сахар содержит 120 мМ сахарозы и поверхностно-активное вещество содержит полисорбат-80 в диапазоне от 0,01% (вес/об.) до 0,05% (вес/об.).
13. Фармацевтическая композиция согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где нирсевимаб в фармацевтической композиции стабилен при температуре от 2°C до 8°C в течение по меньшей мере 3 месяцев, как определено с помощью высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HPSEC).
14. Фармацевтическая стандартная доза согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где нирсевимаб присутствует в концентрации 100 мг/мл.

Настоящее изобретение проиллюстрировано с помощью нижеследующих примеров. Следует понимать, что конкретные примеры, материалы, количества и процедуры следует интерпретировать в широком смысле в соответствии с объемом и сущностью настоящего изобретения, которые изложены в данном документе.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Фаза 2b исследования

В данном примере описана фаза 2b исследования нирсевимаба. Первичная цель исследования состояла в сравнении эффективности нирсевимаба и плацебо в отношении уменьшения количества требующих лечения RSV-подтвержденных инфекций нижних дыхательных путей (LRTI) в течение первых 150 дней после введения дозы (т. е. в день 151; продолжительность обычного 5-месячного сезона RSV). Вторичная цель эффективности включала сравнение нирсевимаба и плацебо в снижении количества госпитализаций из-за подтвержденного RSV до дня 151. Другие цели включали сравнение безопасности и переносимости нирсевимаба и плацебо, и оценку фармакокинетического (ПК) ответа и ответа антитела к лекарственному средству (ADA) для нирсевимаба.

Целевая концентрация в плазме крови 6,8 мкг/мл для фазы 2b исследования на основе провокационных испытаний RSV на хлопковых крысах, модель, которая оказалась надежным прогностическим фактором целевых концентраций и использовалась для выбора дозы паливизумаба (Synagis Summary of Product Characteristics, 2018). Выбор дозы 50 мг IM для фазы 2b исследования был основан на модели популяционной ПК, используемой для определения дозы, которая будет поддерживать концентрацию нирсевимаба в плазме крови выше 6,8 мкг/мл в течение сезона RSV. Нирсевимаб достиг данного целевого воздействия (достигнутого у > 95% субъектов) и основной конечной точки в данном исследовании, достигнув статистически значимого относительного снижения риска (RRR) RSV-подтвержденных LRTI, требующих лечения, по сравнению с плацебо, продемонстрировав при этом безопасность.

Исследование фазы 2b было рандомизированным, двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, в котором оценивали безопасность, эффективность, ПК и иммуногенность нирсевимаба у здоровых недоношенных младенцев, родившихся от 29 недель 0 дней до 34 недель 6 дней гестационного возраста, у которых наступал первый сезон RSV (см. ФИГ. 3). Субъектов для профилактики RSV паливизумабом не включали на

основании Объединенного комитета по вакцинации и серопротекции, Американской академии педиатрии или других местных или национальных рекомендаций, допускающих группу сравнения плацебо. Субъекты были рандомизированы в соотношении 2:1 с получением однократной IM дозы 50 мг нирсевимаба или плацебо. Рандомизацию стратифицировали по полушарию (северное, южное) и возрасту субъектов на момент рандомизации (≤ 3 месяцев, от > 3 до ≤ 6 месяцев, > 6 месяцев). За субъектами наблюдали в течение 360 дней после введения доз.

На протяжении всего исследования за субъектами наблюдали в отношении LRTI. Всех субъектов, обращавшиеся за медицинской помощью по поводу респираторного заболевания (в стационарных или амбулаторных условиях), обследовали на наличие LRTI. Субъектов, которые были первично госпитализированы по поводу респираторного заболевания, имели ухудшения дыхания во время госпитализации или обращались за амбулаторной медицинской помощью, включая посещение отделения неотложной помощи по поводу респираторного заболевания, оценивали в отношении наличия RSV посредством диагностического тестирования респираторного секрета и клинической оценки в отношении наличия LRTI. Тестирование в отношении RSV проводили централизованно с использованием одобренного FDA США и маркированного *Conformité Européenne* диагностического анализа RT-PCR in vitro в режиме реального времени (анализ Lyra RSV + hMPV, Quidel Corporation, Сан-Диего, Калифорния, США; www.quidel.com). Диагноз LRTI RSV требовал наличия положительного респираторного образца в отношении RSV с помощью полного анализа RT-PCR.

Популяция субъектов

Распределение Начиная с даты прекращения сбора данных (DCO) для первичного анализа включали всех субъектов, и полный набор данных для всех рандомизированных субъектов был доступен до дня 151. В целом 1453 субъектов (969 субъектов, нирсевимаб; 484 субъекта, плацебо) рандомизированы, при этом 1447 субъектов получали однократную дозу нирсевимаба (968 субъектов) или плацебо (479 субъектов; таблица 1). Два субъекта, рандомизированные в группу плацебо, получали нирсевимаб некорректно; оба субъекта были включены в совокупность субъектов, фактически получавших нирсевимаб в соответствии с протоколом.

Большинство субъектов завершили наблюдение за эффективностью в день 151 (948 субъектов [97,8%], нирсевимаб; 474 субъектов [97,9%], плацебо). Начиная с даты DCO 676 субъектов (46,5%) завершили исследование и 710 (48,9%) продолжали. Медианное количество дней в исследовании составляло 252 (диапазон 229-289 дней).

Демографические характеристики. Демографические и исходные характеристики были сопоставимы между группами нирсевимаба и плацебо (таблица 2). В целом, 52% субъектов были мужчинами, 72% были белокожими и 35% имели братьев и сестер, включенных в исследование.

Эффективность

Первичная конечная точка – частота случаев RSV-подтвержденных LRTI, требующих лечения

На основании первичного анализа выборки пациентов, которым было назначено лечение (ITT), однократная доза 50 мг нирсевимаба IM приводила в результате к снижению относительного риска (RRR) частоты случаев RSV-подтвержденных LRTI, требующих лечения, до дня 151 на 70,2% (CI 95%: 52,4%, 81,3%) по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$; таблица 3). Схожие результаты были получены на основе одной и той же модели первичного анализа в протокольной популяции и вспомогательного теста Кохрана-Мантеля-Хензеля в популяции ITT (таблица 3).

Частота случаев всех LRTI, требующих лечения, (определенных по протоколу и не по протоколу) до дня 151 составляла 19,7% в группе нирсевимаба и 25,8% в группе плацебо. Как показано в таблице 3, установленные по протоколу RSV-подтвержденные LRTI наблюдались у 2,6% субъектов в группе нирсевимаба и у 9,5% субъектов в группе плацебо. Частота случаев RSV-неподтвержденных LRTI (определенных по протоколу или не по протоколу) в общем была схожей между группами (ФИГ. 4), что позволило предположить, что заражение, вызванное другими вирусами, не увеличивалось в группе нирсевимаба.

Эффективность нирсевимаба до дня 151 подтверждали с помощью анализа Каплана-Майера ($p < 0,0001$; ФИГ. 5).

Анализ подгруппы. Анализ подгрупп показал согласованные результаты для полушария, возраста при рандомизации, веса при рождении, веса в день 1, гестационного возраста (GA), а также братьев и сестер, включенных в исследование, без значимых статистических взаимодействий между каждой подгруппой и лечением и снижением

относительного риска до дня 151 в пользу нирсевимаба по сравнению с плацебо во всех подгруппах (ФИГ. 6). Хотя эффективность была продемонстрирована для младенцев > 5 кг, – она была меньше, чем у младенцев с меньшим весом. Дополнительные РК-анализы зависимости воздействия-эффективность показали, что доза 100 мг дала бы схожие воздействия для младенцев \geq 5 кг с прогнозируемым улучшением эффективности.

Таблица 1

Распределение субъекта, первичный анализ

Параметр	Плацебо	Нирсевимаб	Всего
Рандомизированные субъекты	484	969	1453
Северное полушарие	329 (68,0%)	659 (68,0%)	988 (68,0%)
Южное полушарие	155 (32,0%)	310 (32,0%)	465 (32,0%)
Субъекты, получавшие лечение ^a	481 (99,4%)	966 (99,7%)	1447 (99,6%)
Завершенное наблюдение за эффективностью в день 151	474 (97,9%)	948 (97,8%)	1422 (97,9%)
Завершение исследования	221 (45,7%)	455 (47,0%)	676 (46,5%)
Раннее досрочное завершение лечения	27 (5,6%)	40 (4,1%)	67 (4,6%)
Летальный исход	4 (0,8%) ^b	2 (0,2%)	6 (0,4%)
Выбывшие из наблюдения	9 (1,9%)	17 (1,8%)	26 (1,8%)
Отзыв информированного согласия родителем/законным представителем	12 (2,5%)	19 (2,0%)	31 (2,1%)
Другая	2 (0,4%)	2 (0,2%)	4 (0,3%)
Субъекты, которые продолжали лечение	236 (48,8%)	474 (48,9%)	710 (48,9%)
Дни в исследовании, начиная с DCO, медианное значение (мин., макс.)	252,0 (229, 289)	251,5 (229, 289)	252,0 (229, 289)

DCO = прекращение сбора данных; max = максимум; min = минимум.

Знаменатель в процентном расчете основан на количестве рандомизированных субъектов.

^a Два субъекта, рандомизированных в группу плацебо, получали нирсевимаб некорректно. Оба субъекта были включены в совокупность субъектов, фактически получавших нирсевимаб в соответствии с протоколом.

^b Одна из 4 смертей в группе плацебо произошла после дня 361.

Таблица 2

Демографические и исходные характеристики – выборка пациентов, которым было назначено лечение

Характеристика	Плацебо (N = 484)	Нирсевимаб (N = 969)	Всего (N = 1453)
Возраст (в месяцах) при рандомизации, стандартное отклонение (SD)	3,28 (2,31)	3,29 (2,22)	3,29 (2,25)
Вес (кг) в день 1, стандартное отклонение (SD)	4,51 (1,96)	4,60 (1,92)	4,57 (1,93)
Пол: мужской	260 (53,7%)	501 (51,7%)	761 (52,4%)
Раса			
Европеоидная	355 (73,3%)	693 (71,6%)	1048 (72,2%)
Негроидная или афроамериканская	67 (13,8%)	189 (19,5%)	256 (17,6%)
Монголоидная	10 (2,1%)	5 (0,5%)	15 (1,0%)
Американские аборигены или коренные жители Аляски	1 (0,2%)	0	1 (0,1%)
Коренной гаваец или житель других тихоокеанских островов	3 (0,6%)	8 (0,8%)	11 (0,8%)
Другая	43 (8,9%)	61 (6,3%)	104 (7,2%)
Несколько проверенных категорий	5 (1,0%)	12 (1,2%)	17 (1,2%)
Гестационный возраст (недели), стандартное отклонение (SD)	32,7 (1,5)	32,7 (1,4)	32,7 (1,4)
Гестационный возраст от > 29 до ≤ 32 недель	165 (35,6%)	326 (35,0%)	491 (35,2%)
Гестационный возраст > 32 недель	299 (64,4%)	606 (65,0%)	905 (64,8%)
Братья и сестры, включенные в исследование	172 (35,5%)	336 (34,7%)	508 (35,0%)

SD = стандартное отклонение.

Таблица 3

Частота случаев RSV LRTI, требующих лечение, через 150 дней после введения дозы

Анализ	Плацебо (N = 484)	Нирсевимаб (N = 969)	Снижение относительного риска (95% CI)	P- значени е
Пуассоновская регрессия с устойчивой дисперсией				
Наблюдаемые явления	46 (9,5%)	25 (2,6%)	NA	
Субъекты, требующие подстановки недостающих данных ^a	9 (1,9%)	21 (2,2%)	NA	

Частота случаев RSV LRTI, требующих лечение, через 150 дней после введения дозы

Анализ	Плацебо (N = 484)	Нирсевимаб (N = 969)	Снижение относительного риска (95% CI)	Р- значени е
Эффективность			70,2% (52,4%, 81,3%)	< 0,0001
Стратифицированный тест Кохрана-Мантеля-Хензеля				
Наблюдаемые явления	46 (9,5%)	25 (2,6%)	NA	
Эффективность			72,9% (56,5%, 83,1%)	< 0,0001

CI = доверительный интервал; LRTI = инфекция нижних дыхательных путей; NA = не применимо; RSV = респираторно-синцитиальный вирус.

^c Субъекты, у которых не было явлений и за которыми не наблюдали в течение 150 дней после введения дозы.

Вторичная конечная точка – частота случаев госпитализации с RSV LRTI

На основании первичного анализа модели выборки пациентов, которым было назначено лечение (ИТТ), однократная доза 50 мг нирсевимаба IM приводила в результате к снижению относительного риска (RRR) частоты случаев госпитализации с RSV LRTI до дня 151 на 78,8% (CI 95%: 52,3%, 90,6%) по сравнению с плацебо ($p = 0,0002$; таблица 4). Схожие результаты были получены на основе одной и той же модели первичного анализа в протокольной популяции и вспомогательного теста Кохрана-Мантеля-Хензеля в популяции ИТТ (таблица 4).

Эффективность по подтипу RSV

Нирсевимаб продемонстрировал активность в отношении подтипов RSV A и RSV B (таблица 5). Подтипы RSV A и RSV B были ответственны за аналогичную долю RSV LRTI в целом и за госпитализацию до дня 151. Частота случаев с любым подтипом была заметно ниже в группе нирсевимаба по сравнению с группой плацебо.

Таблица 4

Частота случаев госпитализации с RSV LRTI через 150 дней после введения дозы

Анализ	Плацебо (N = 484)	Нирсевимаб (N = 969)	Снижение относительного риска (95% CI)	Р- значени е
Пуассоновская регрессия с устойчивой дисперсией				
Наблюдаемые явления	20 (4,1%)	8 (0,8%)	NA	
Субъекты, требующие подстановки недостающих данных ^a	9 (1,9%)	21 (2,2%)	NA	
Эффективность			78,8% (52,3%, 90,6%)	0,0002
Стратифицированный тест Кохрана-Мантеля-Хензеля				
Наблюдаемые явления	20 (4,1%)	8 (0,8%)	NA	
Эффективность			80,0% (55,0%, 91,1%)	< 0,0001

CI = доверительный интервал; LRTI = инфекция нижних дыхательных путей; RSV = респираторно-синцитиальный вирус.

^a Субъекты, у которых не было явлений и за которыми не наблюдали в течение 150 дней после введения дозы.

Таблица 5

Сводные данные в отношении эффективности по подтипам RSV через 150 дней после введения дозы

Конечная точка	Плацебо (N = 484)	Нирсевимаб (N = 969)
Частота случаев RSV-подтвержденных LRTI, требующих лечения	46 (9,5%)	25 (2,6%)
RSV A	24 (5,0%)	11 (1,1%)
RSV B	22 (4,5%)	14 (1,4%)
Частота случаев госпитализации с RSV LRTI	20 (4,1%)	8 (0,8%)
RSV A	12 (2,5%)	5 (0,5%)
RSV B	8 (1,7%)	3 (0,3%)

LRTI = инфекция нижних дыхательных путей; RSV = респираторно-синцитиальный вирус.

Безопасность

Сводные данные в отношении нежелательных явлений

В популяции, получавшей лечение, частота нежелательных явлений, возникающих в ходе лечения (TEAE), в группе нирсевимаба в целом была сопоставима или ниже, чем в группе плацебо по категориям TEAE (таблица 6). В целом 83,7% субъекта в группе нирсевимаба и 83,9% субъекта в группе плацебо имели по меньшей мере 1 TEAE. TEAE \leq 1 в день после введения дозы произошло у 2,5% субъекта в обеих группах. По сравнению с группой плацебо группа нирсевимаба имела более низкую частоту случаев TEAE через \leq 7 дней после введения дозы (15,2% против 12,5% соответственно), TEAE \geq 3 степени тяжести (12,3% против 7,4%, соответственно) или TEAE (16,7% против 10,4% соответственно).

Сообщалось о пяти случаях смерти во время исследования до дня 361, начиная с DCO для первичного анализа, включая 2 субъекта (0,2%) в группе нирсевимаба и 3 субъекта (0,6%) в группе плацебо. Еще один субъект в группе плацебо умер в день 367. По мнению исследователя ни одна из этих смертей не была связана с исследуемым лечением.

В целом, частота случаев АЕ, связанных с лечением (нирсевимаб 2,3%, плацебо 2,1%); нежелательные явления, представляющие особый интерес (AESI), включая гиперчувствительность, заболевания иммунных комплексов и тромбоцитопению (нирсевимаб 0,5%, плацебо 0,6%); и NOCD (нирсевимаб 0,3%, плацебо 0,8%) были низкими и в целом сопоставимыми между группами плацебо и нирсевимаба. TEAE с поражением кожи и подкожных тканей (включая опрелости) собирали в качестве кожных реакций, за некоторыми исключениями для кожных реакций, которые можно было точно диагностировать, таких как импетиго, ветряная оспа и чесотка. Кожные реакции были зарегистрированы у одинакового процента субъектов в обеих группах лечения (нирсевимаб 28,2%, плацебо 26,5%).

Нежелательные явления

Профиль TEAE в целом был сопоставим между группами нирсевимаба и плацебо (таблица 7). Инфекция верхних дыхательных путей (URTI) была наиболее частой TEAE в обеих группах (38,5% нирсевимаб, 32,6% плацебо). Аналогичным образом, в каждой возрастной группе (\leq 3 месяцев, от $>$ 3 до \leq 6 месяцев или $>$ 6 месяцев) процент субъектов с TEAE в целом, или \leq 1 дня, или \leq 7 дней после введения дозы был сопоставим между группами нирсевимаба и плацебо (таблица 6, таблица 8).

По мнению исследователя процент субъектов с ТЕАЕ, связанных с лечением, в общем был одинаковым между группами нирсевимаба и плацебо в целом и в 3 возрастных группах (таблица 6, таблица 8). Ни о каких явлениях, связанных с лечением, не сообщалось у более чем 2 субъектов.

Серьезные нежелательные явления

В общем наблюдалась тенденция к снижению частоты серьезных нежелательных явлений, возникающих в ходе лечения (TESAE), в группе нирсевимаба по сравнению с группой плацебо (в целом: 10,4% нирсевимаб, 16,7% плацебо; (таблица 9). Наиболее частыми TESAE, исходя из группы нирсевимаба, были бронхолит (2,1% нирсевимаб, 4,2% плацебо), инфекция нижних дыхательных путей (1,4% нирсевимаб, 2,7% плацебо), пневмония (1,4% нирсевимаб, 2,1% плацебо) и бронхит (1,2% нирсевимаб, 2,3% плацебо). По мнению исследователя ни один из TESAE не был связан с исследуемым лечением (таблица 6).

Нежелательные явления, представляющие особый интерес

AESI были зарегистрированы у 5 пациентов (0,5%) в группе нирсевимаба и у 3 пациентов (0,6%) в группе плацебо (таблица 10). Все явления были степени тяжести 1. ТЕАЕ в виде петехий, которое было зарегистрировано в качестве AESI, длилось 1 день и о нем сообщалось на сайте исследователя на основе описания родителей. Лабораторных исследований петехий не проводилось.

Таблица 6

Сводные данные в отношении нежелательных явлений, возникших в ходе лечения

Субъекты ^a с	Плацебо (N = 479)	Нирсевимаб (N = 968)	Всего (N = 1447)
По меньшей мере 1 явление	402 (83,9%)	810 (83,7%)	1212 (83,8%)
По меньшей мере 1 явление, произошедшее ≤ 1 дня после введения дозы	12 (2,5%)	24 (2,5%)	36 (2,5%)
По меньшей мере 1 явление, произошедшее ≤ 7 дней после введения дозы	73 (15,2%)	121 (12,5%)	194 (13,4%)
По меньшей мере 1 явление, связанное с исследуемым продуктом	10 (2,1%)	22 (2,3%)	32 (2,2%)
По меньшей мере 1 явление ≥ степени тяжести 3	59 (12,3%)	72 (7,4%)	131 (9,1%)
Летальный исход (степень тяжести 5)	3 (0,6%) ^b	2 (0,2%)	5 (0,3%)
По меньшей мере 1 серьезное явление	80 (16,7%)	101 (10,4%)	181 (12,5%)
По меньшей мере 1 серьезное явление и/или явление степени тяжести ≥ 3	92 (19,2%)	114 (11,8%)	206 (14,2%)
По меньшей мере 1 серьезное явление, связанное с исследуемым продуктом	0	0	0
По меньшей мере 1 AESI	3 (0,6%)	5 (0,5%)	8 (0,6%)
По меньшей мере 1 AESI, связанное с исследуемым продуктом	3 (0,6%)	5 (0,5%)	8 (0,6%)
По меньшей мере 1 кожная реакция	127 (26,5%)	273 (28,2%)	400 (27,6%)
По меньшей мере 1 кожная реакция, связанная с исследуемым продуктом	4 (0,8%)	9 (0,9%)	13 (0,9%)
По меньшей мере 1 реакция гиперчувствительности кожи	3 (0,6%)	5 (0,5%)	8 (0,6%)
По меньшей мере 1 реакция гиперчувствительности кожи, связанная с исследуемым продуктом	3 (0,6%)	5 (0,5%)	8 (0,6%)
По меньшей мере 1 NOCD	4 (0,8%)	3 (0,3%)	7 (0,5%)
По меньшей мере 1 NOCD, связанное с исследуемым продуктом	0	0	0

AESI = нежелательное явление, представляющее особый интерес; NOCD = впервые выявленное хроническое заболевание.

^d Субъектов подсчитывали один раз для каждой категории независимо от количества явлений.

^b Еще одна смерть произошла в группе плацебо после дня 361.

Таблиц 7

Десять наиболее распространенных нежелательных явлений, возникающих в ходе лечения, в группе нирсевимаба согласно предпочтительному термину

Предпочтительный термин (MedDRA версия 21.0)	Плацебо (N = 479)	Нирсевимаб (N = 968)	Всего (N = 1447)
Субъекты с по меньшей мере 1 явлением	402 (83,9%)	810 (83,7%)	1212 (83,8%)
Инфекция верхних дыхательных путей	156 (32,6%)	373 (38,5%)	529 (36,6%)
Назофарингит	83 (17,3%)	140 (14,5%)	223 (15,4%)
Гастроэнтерит	41 (8,6%)	105 (10,8%)	146 (10,1%)
Ринит	43 (9,0%)	102 (10,5%)	145 (10,0%)
Гипертермия	53 (11,1%)	94 (9,7%)	147 (10,2%)
Бронхит	55 (11,5%)	93 (9,6%)	148 (10,2%)
Бронхиолит	51 (10,6%)	89 (9,2%)	140 (9,7%)
Диарея	45 (9,4%)	88 (9,1%)	133 (9,2%)
Инфекция нижних дыхательных путей	50 (10,4%)	82 (8,5%)	132 (9,1%)
Конъюнктивит	36 (7,5%)	75 (7,7%)	111 (7,7%)

MedDRA = Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности.

Таблица 8

Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения, в зависимости от возраста и времени после введения дозы

Параметр	Плацебо (N = 479)	Нирсевимаб (N = 968)	Всего (N = 1447)
Субъекты с по меньшей мере 1 явлением	402 (83,9%)	810 (83,7%)	1212 (83,8%)
Возраст ≤ 3 месяцев	211/255 (82,7%)	423/517 (81,8%)	634/772 (82,1%)
Возраст от > 3 до ≤ 6 месяцев	126/150 (84,0%)	272/320 (85,0%)	398/470 (84,7%)
Возраст > 6 месяцев	65/74 (87,8%)	115/131 (87,8%)	180/205 (87,8%)
Субъекты с по меньшей мере 1 явлением, произошедшим ≤ 1 дня после введения дозы	12 (2,5%)	24 (2,5%)	36 (2,5%)
Возраст ≤ 3 месяцев	2/255 (0,8%)	10/517 (1,9%)	12/772 (1,6%)
Возраст от > 3 до ≤ 6 месяцев	7/150 (4,7%)	10/320 (3,1%)	17/470 (3,6%)
Возраст > 6 месяцев	3/74 (4,1%)	4/131 (3,1%)	7/205 (3,4%)
Субъекты с по меньшей мере 1 явлением, произошедшим ≤ 7 дней после введения дозы	73 (15,2%)	121 (12,5%)	194 (13,4%)

Возраст ≤ 3 месяцев	36/255 (14,1%)	58/517 (11,2%)	94/772 (12,2%)
Возраст от > 3 до ≤ 6 месяцев	21/150 (14,0%)	42/320 (13,1%)	63/470 (13,4%)
Возраст > 6 месяцев	16/74 (21,6%)	21/131 (16,0%)	37/205 (18,0%)

Таблица 9

Десять наиболее распространенных серьезных нежелательных явлений, возникающих в ходе лечения, в группе нирсевимаба в течение предпочтительного термина

Предпочтительный термин (MedDRA версия 21.0)	Плацебо (N = 479)	Нирсевимаб (N = 968)	Всего (N = 1447)
Субъекты с по меньшей мере 1 серьезным явлением	80 (16,7%)	101 (10,4%)	181 (12,5%)
Бронхиолит	20 (4,2%)	20 (2,1%)	40 (2,8%)
Инфекция нижних дыхательных путей	13 (2,7%)	14 (1,4%)	27 (1,9%)
Пневмония	10 (2,1%)	14 (1,4%)	24 (1,7%)
Бронхит	11 (2,3%)	12 (1,2%)	23 (1,6%)
Гастроэнтерит	4 (0,8%)	8 (0,8%)	12 (0,8%)
Вирусная пневмония	2 (0,4%)	7 (0,7%)	9 (0,6%)
Вирусная инфекция нижних дыхательных путей	3 (0,6%)	5 (0,5%)	8 (0,6%)
Гипертермия	1 (0,2%)	3 (0,3%)	4 (0,3%)
Инфекция верхних дыхательных путей	3 (0,6%)	3 (0,3%)	6 (0,4%)
Инфекционный круп	0	2 (0,2%)	2 (0,1%)

MedDRA = Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности.

Таблица 10

Неблагоприятные явления, представляющие особый интерес в зависимости от возраста и предпочтительного термина

Возраст Предпочтительный термин (MedDRA версия 21.0)	Плацебо (N = 479)	Нирсевимаб (N = 968)	Всего (N = 1447)
Субъекты с по меньшей мере 1 АЕСІ	3 (0,6%)	5 (0,5%)	8 (0,6%)
Возраст ≤ 3 месяцев			
Субъекты с по меньшей мере 1 явлением	0/255	3/517 (0,6%)	3/772 (0,4%)
Сыпь	0/255	2/517 (0,4%)	2/772 (0,3%)
Петехии	0/255	1/517 (0,2%)	1/772 (0,1%)
Возраст от > 3 до ≤ 6 месяцев			
Субъекты с по меньшей мере 1 явлением	3/150 (2,0%)	1/320 (0,3%)	4/470 (0,9%)
Сыпь	2/150 (1,3%)	1/320 (0,3%)	3/470 (0,6%)
Папулезная сыпь	1/150 (0,7%)	0/320	1/470 (0,2%)
Возраст > 6 месяцев			
Субъекты с по меньшей мере 1 явлением	0/74	1/131 (0,8%)	1/205 (0,5%)
Макулярная сыпь	0/74	1/131 (0,8%)	1/205 (0,5%)

АЕСІ = нежелательное явление, представляющее особый интерес; MedDRA = Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности.

Фармакокинетика

После однократного введения фиксированной дозы 50 мг нирсевимаба ІМ, свыше 95% измеряемых концентраций в плазме крови нирсевимаба в день 151 были выше, чем доклиническое целевое значение ЕС₉₀, составляющее 6,8 мкг/мл (таблица 11).

Хотя запланированная схема выборки РК была немногочисленной, АUC_{0-∞} и выявляемый t_{1/2} можно было оценить с помощью некомпартментального анализа для 26 младенцев с достаточным количеством дополнительных образцов РК из внеплановых посещений. В целом, медиана АUC_{0-∞} и предполагаемый выявляемый t_{1/2} составляли 5,3 дня·мг/мл (в диапазоне от 3,2 до 10,2 дня·мг/мл) и 56,5 дня (в диапазоне от 46,8 до 81,1 дня) соответственно.

Таблица 11

Сводные данные о наблюдаемых концентрациях нирсевимаба в плазме крови по расписанию выборки РК – популяция, получавшая лечение, субъекты, получавшие нирсевимаб, с доступными образцами сыворотки крови (исследование D5290C00003)

Параметр (мкг/мл)	День 91 (N = 881)	День 151 (N = 848)	День 361 (N = 372)
Среднее значение (SD)	36,0 (10,9)	18,9 (7,36)	1,91 (1,08)
Геометрическое среднее (% CV)	34,2 (30,3)	17,5 (38,9)	1,64 (56,3)
Диапазон	4,18, 71,9	2,24, 61,54	0,51, 6,21

CV = коэффициент вариации; РК = фармакокинетика; SD = стандартное отклонение.

Включает данные только от субъектов в группе нирсевимаба, у которых был по меньшей мере один измеримый образец нирсевимаба в сыворотке крови после введения дозы.

Антитело к лекарственному средству

В целом, уровень и титры антител к лекарственному средству (ADA) были низкими, и ADA-положительные субъекты не оказывали какого-либо эффекта в отношении РК или безопасность. Из субъектов, у которых были доступны образцы сыворотки для тестирования, ADA были выявлены после исходного уровня у 4,3% (40/921) субъектов в группе нирсевимаба и у 2,8% (13/466) субъектов в группе плацебо: день 91 (нирсевимаб 1,2%, плацебо 0,9%), день 151 (нирсевимаб 2,0%, плацебо 1,4%) и день 361 (нирсевимаб 3,5%, плацебо 1,5%). Титры ADA варьировались от 1:50 до 1:3200 в группе нирсевимаба и от 1:50 до 1:200 в группе плацебо.

Из субъектов, получавших нирсевимаб, которые были ADA-положительными после исходного уровня, ADA, нацеленная на домен YTE, наблюдалась у 4/17 субъектов (23,5%) в день 151 и у 10/15 субъектов (66,7%) в день 361. Два субъекта, получавших нирсевимаб, имели NAb в день 361. Из субъектов, получавших плацебо, которые были ADA-положительными после исходного уровня, ADA, нацеленная на домен YTE, наблюдалась у 3/3 субъектов в день 361; 1 субъект имел NAb в день 361.

Резистентность к нирсевимабу

Все 103 RSV-положительных образца сыворотки крови (от 40 субъектов, получавших дозу нирсевимаба, и 63 субъектов, получавших плацебо; определено с помощью RT-PCR в режиме реального времени Luga RSV + hMPV) подвергали секвенированию по Сэнгеру гена F, и в результате была получена полная последовательность гена F для анализа с 53

последовательностями RSV A и 50 RSV B. Из этих образцов 84 (от 29 субъектов, получавших дозу нирсевимаба, и 55 субъектов, получавших плацебо) представляли частоту уникальных случаев LRTI (определенные по протоколу и не по протоколу), которые произошли в течение первого сезона (до дня 151). Остальные 19 последовательностей выделяли из образцов, которые были ошибочно отобраны у субъектов с URTI (4 дозы нирсевимаба, 3 дозы плацебо), LRTI вне 150-дневного окна (6 доз нирсевимаба, 2 дозы плацебо) или из нескольких отборов образцов из одного и того же субъекта во время одного клинического случая, который приводил в результате к идентичным последовательностям (1 доза нирсевимаба, 3 дозы плацебо). Все последовательности гена F сопоставляли и сравнивали с консенсусной последовательностью для идентификации потенциальных аминокислотных вариаций в пределах участка связывания нирсевимаба (таблица 12). Аминокислотные вариации K209R в RSV A и I206M + Q209R в RSV B в участке связывания нирсевимаба были замечены в предыдущих исследованиях у субъектов, не получавших исследуемое лекарственное средство, и не продемонстрировали каких-либо изменений в чувствительности к нирсевимабу (Zhu et al, 2018 J Infect Dis. 218(4):572-580). Из двух других вирусов, идентифицированных с вариациями участка связывания нирсевимаба по сравнению с консенсусной последовательностью, один кодировал изменение N208S в последовательности F, а другой изолят кодировал изменения в I64I/T + K68K/E + I206M + Q209R. Изменение N208S ранее было идентифицировано в доклинической работе, и эта мутация в контексте RSV B9320 приводит в результате к значительному сдвигу чувствительности к нирсевимабу. Комбинация I64T + K68E + I206M + Q209R ранее в естественных условиях не наблюдалась, и рекомбинантный вирус RSV B9320, сконструированный так, чтобы иметь эти 4 мутации в участке связывания, продемонстрировал сдвиг чувствительности к нирсевимабу. Эти 2 вируса, содержащие мутации, связанные с резистентностью, были идентифицированы в назальных образцах у субъектов, получавших нирсевимаб, которые были госпитализированы по поводу LRTI.

Таблица 12

Вариации аминокислот в участке связывания нирсевимаба с F и профили чувствительности

Подтип RSV	Аминокислотные вариации, идентифицированные в участке связывания нирсевимаба	ID субъекта	№ последовательностей ^a		Нирсевим аб, IC ₅₀ (нг/мл)	Кратность изменения по сравнению с эталонным вирусом
			Плацебо	Нирсевим аб		
RSV A	K209R	20029290003 20029290004	0	2	4,2 ^b	0,8 ^b
RSV B	N208S	20029560006	0	1	54161 ^c	24618 ^c
	I206M, Q209R	Множество ^d	12	5	0,4 ^c	0,1 ^c
	I64I/T, K68K/E, I206M, Q209R	20029540026	0	1	> ULOQ	> 72 ^e

IC₅₀ = полумаксимальная ингибирующая концентрация; ID = идентификация; № = номер; RSV = респираторно-синцитиальный вирус; ULOQ = верхний предел количественного определения.

^e Общее количество последовательностей RSV A и RSV B составляло 53 и 50 соответственно.

^f Описано в отчете ID8897-0013

^g Описано в Zhu et al., 2018 J Infect Dis. 218(4):572-80.

^h ID субъектов: 20030680022, 20033400003, 20034020002, 20034470001, 20034150008, 20032830004, 20033140005, 20032860005, 20029480034, 20030780004, 20032760007, 20029980006, 20029980007, 20030680014, 20032820006, 20030070001, 20029600002.

ⁱ Рекомбинантный вирус, сконструированный и протестированный в анализе нейтрализации, содержал аминокислоты I64T + K68E + I206M + Q209R.

Пример 2

Результаты исследования фазы 2b (см. пример 1) продемонстрировали клиническую эффективность однократной IM дозы 50 мг нирсевимаба у недоношенных младенцев с гестационным возрастом от 29 до < 35 недель. Дополнительный анализ показал, что фиксированная доза 50 мг, оцененная в примере 1, приводила в результате к широкому распределению доз, нормализованных по весу, составляющему в среднем 13,2 мг/кг (межквартильный размах [IQR], 8,33, 17,2 мг/кг) и 83 уникальных уровня доз среди 968 младенцев, получавших нирсевимаб. Такое широкое распределение уровней доз облегчало анализ воздействие-ответ без изучения множества фиксированных доз в этой популяции или потенциально подверженных ошибкам индивидуальных доз на основе веса.

Популяционные анализы РК и анализ воздействие-ответ проводили со следующими целями: 1) охарактеризовать соответствующие источники вариабельности между пациентами в РК нирсевимаба у взрослых и недоношенных младенцев, 2) исследовать зависимость между концентрацией нирсевимаба в плазме крови и первичным исходом эффективности для RSV-подтвержденных LRTI, требующих лечения, и 3) провести анализ оптимизации дозы для определения клинической(-их) дозы(доз) в будущих исследований.

Данные исследования

Набор данных о популяционной фармакокинетике (popPK) включал данные клинической фармакокинетике (PK) о сыворотке крови из исследования фазы 1 у здоровых взрослых добровольцев (Griffin et al. 2017, *Antimicrob Agents Chemother.* 61(3), pii: e01714-16), фазу 1b/2a исследования с участием здоровых недоношенных младенцев в гестационном возрасте (GA) от 32 до < 35 недель (Domachowske et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37(9):886-892) и фазу 2b исследования с участием здоровых недоношенных младенцев в GA от 29 до < 35 недель (пример 1). Набор данных анализа воздействие-ответ состоит из данных об эффективности из фазы 2b и включает эмпирические байесовские оценки из анализа popPK (на основе 1530 концентраций от 102 взрослых и общих 2348 концентраций от 988 младенцев с 43 и 134 концентрациями ниже предела количественного определения соответственно.)

Сбор образцов и данных

Подробная информация о дизайне исследований, дозах и популяциях представлена в таблице 13.

Таблица 13

Сводные данные о клинических исследованиях, включенных в набор данных анализа РК

№ фазы исследования/ статус	Схема исследования/ задача	Популяция (Npk; N BLQ)	Исследуемое лекарственное средство, доза и путь введения	Время сбора образцов РК	ADA
D5290C00001, фаза 1, завершенная	Схема: одиночная возрастающая доза, R, DB, PC. Задача: безопасность, РК	Здоровые взрослые 102 (1530; 43)	IV: 300 мг (n=6), 1000 мг (n=6), 3000 мг (n=6) IM: 100 мг (n=6), 300 мг (n=78)	0, 8 ч. и в дни исследования 2, 4, 6, 8, 15, 22, 31, 61, 91, 121, 151, 181, 271 и 361	Дни исследования 6, 31, 91, 181 и 361
D5290C00002, фаза Ib/2a, завершенная	Схема: одиночная возрастающая доза, R, DB, PC. Задача: безопасность, РК	Здоровые недоношенные младенцы от 32 до < 35 недель GA, входящие в свой первый сезон RSV ^a 71 (278; 50)	IM: 10 мг (n=8), 25 мг (n=31), 50 мг (n=32)	Дни исследования 0, 8, 31, 151, 361	Дни исследования 31, 151 и 361
D5290C00003, фаза 2b, решающая, завершенная ^{b, c}	Схема: одиночная доза R, DB, PC. Задача: безопасность, эффективность, РК	Здоровые недоношенные младенцы от 29 до < 35 недель GA и < 8 месяцев возраста вхождения в их первый сезон RSV ^a 917(2270; 84)	EM: 50 мг (n=968)	Дни исследования 91, 151, 361	Дни исследования 91, 151 и 361

DB = двойное слепое; GA = срок беременности; IM = внутримышечно; IV = внутривенно; PC = плацебо-контролируемый; РК = фармакокинетический; R = рандомизированный; RSV = респираторно-синцитиальный вирус.

^a Популяция недоношенных младенцев, не подлежащих лечению паливизумабом в соответствии с местными руководящими принципами.

^b Результаты первичного анализа представлены в разделе 3.3.1 Информационного документа; окончательный анализ будет включен в обновленную брошюру исследователя (планируется в начале 2019 г.).

^c Жидкий состав. Во всех других исследованиях использовали лиофилизированный состав исследуемого лекарственного средства.

Биоаналитические способы

Концентрации нирсевимаба в образцах сыворотки крови человека измеряли с использованием проверенного флуоресцентного способа ELISA (с нижним пределом количественного определения (LLOQ) 0,5 мкг/мл. Мостиковый анализ электрохемилюминесценции (ECL) в жидкой фазе использовали для выявления, подтверждения наличия и титрования антител к лекарственному средству (ADA) в сыворотке крови человека.

Получение и обработка наборов данных

Данные о РК и клинической эффективности собирали с использованием программного обеспечения SAS (SAS Institute Inc., Кэри, Северная Каролина, США) и R (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Таблица определения данных и спецификации использовались для выполнения программ SAS с последующей проверкой и контролем качества для обеспечения согласованности, надежности и точности данных для всех исходных или производных переменных. Данные рорПК включали параметры, связанные с демографией, например, такие как исходные и изменяющиеся во времени возраст и вес тела, пол, этническая принадлежность, раса, гестационный возраст и географическое положение. Производные параметры включали постменструальный возраст, оцениваемый как сумма гестационного и хронологического возраста. Способы подстановки отсутствующего исходного веса или веса тела после исходного уровня были описаны ранее (Robbie et al. in References Section is "Robbie et al. 2013 Antimicrob Agents Chemother. 57:6147– 53.)

Набор данных воздействие-ответ был собран посредством объединения блока данных, содержащего расчетные индивидуальные параметры РК, полученные из программы NONMEM (Icon plc, Дублин, Ирландия), такие как исходный клиренс, прогнозируемые AUC_{inf} , AUC_{0-inf} , AUC_{0-150} , с набором демографических данных для исследования фазы 2b с использованием программного обеспечения R.

Распределение данных

В анализ рорПК включали данные о РК сыворотки крови всех субъектов, получавших нирсевимаб в фазе 1 и фазе 1b/2a. Для фазы 2b был исключен 51 младенец без поддающейся количественной оценке РК после введения дозы. Следовательно, только оставшиеся 917

субъектов, получавших нирсевимаб и 479 младенцев из группы плацебо были включены в анализ воздействие-ответ.

Стратегия моделирования популяционной фармакокинетики и анализа воздействие-ответ

Популяционная фармакокинетика: структурно-статистическая модель

Двухкамерная модель с поглощением первого порядка, клиренсом распределения, а также линейным процессом элиминации из центральной камеры адекватно охарактеризовала данные РК из двух исследований. На ФИГ. 7 и ФИГ. 8 показаны схемы процесса работы анализа popPK и структурной модели соответственно.

Для оценки общего клиренса, центрального объема распределения и скорости поглощения были оценены сроки изменчивости между субъектами (BSV). После аллометрического масштабирования веса тела по клиренсу и объему ковариатная модель из двух исследований включала только эффекты веса тела и степени зрелости на клиренс. Следует отметить, что ETA клиренса распределения и поглощения значительно отклонялось от предположения о нормальности для этих параметров. Следовательно, для решения этой проблемы использовали преобразование Бокса-Кокса, которое облегчало последовательную подборку плотно собранных данных о взрослых и скудных данных о РК у младенцев. Стратегия текущей работы включала использование базовой оценки из предыдущей popPK-модели в качестве исходной структурной модели для анализа. Эффекты веса тела, измеренного аллометрически, и степени зрелости оценивали в отношении клиренса. Дополнительные ковариаты, такие как антитело к лекарственному средству в отношении клиренса, этническая принадлежность в отношении объема распределения, также были включены в ковариатный анализ. Для окончательного ковариатного отбора использовали подход полной модели с последующей одномерной элиминацией. Чтобы максимизировать эффективность в ходе оценки параметров, РК-параметры ссылались на μ_i , и оценочный алгоритм максимизации ожидания выборки по значимости использовался в NONMEM. Подробности, касающиеся методологии моделирования и рабочего процесса, представлены на ФИГ. 7.

Оценка модели

Графики стандартной диагностики и критерий адекватности (GOF) использовали для оценки адекватности рорРК-модели. Достоверность и точность оценок РК-параметров также использовали в качестве критериев для выбора модели. С использованием Perl speaks NONMEM (PsN) (Lindbom et al., 2004 *Comput Methods Programs Biomed.* 75(2):85-94), проводили непараметрическое повторное формирование 500 выборочных наборов данных с заменой, стратифицированной по популяции (например, взрослые и младенцы) для оценки устойчивости модели и создания доверительного интервала оценок значений параметров. Для дополнительной оценки адекватности модели проводили визуальные прогностические проверки на основе имитации с использованием окончательных значений параметров ковариатной модели. Похожая методология была адаптирована для квалификации и оценки модели воздействие-ответ.

Метрические показатели воздействия и анализ воздействие-ответ

Последняя ковариатная модель рорРК использовалась для создания эмпирических байесовских оценок значений параметров РК для проведения анализа воздействие-ответ (ER). С использованием программного обеспечения R модель пропорциональных рисков Кокса приспособляли к набору данных ER для проведения полупараметрического исследовательского квартильного анализа для первичного исхода эффективности фазы 2b (PCR-подтвержденная RSV-положительная инфекция нижних дыхательных путей, требующая лечения (MALRTI)).

В частности, частоту случаев первого явления MALRTI характеризовали с использованием способа с анализом времени до наступления явления. Функция выживаемости, определяемая как вероятность того, что индивидум, участвующий в исследовании, испытает явление в момент времени более чем 0. Вероятность отсутствия инцидента MALRTI оценивали в соответствии со следующей зависимостью, показанной в уравнении 1:

$$(1) \text{Surv}(t) = \exp\left(-\int_0^t \text{haz}(t) dt\right)$$

Выживаемость в любой момент времени t = степень (- интеграл моментного риска dt).

Плотность распределения вероятностей, которая в данном случае также являлась вероятностью MALRTI в любой момент времени t , оценивали как произведение моментного риска и выживаемости в момент времени t , как показано в уравнении 2.

$$(2) pdf(t) = haz(t) * \exp\left(-\int_0^t haz(t)dt\right)$$

Плотность распределения вероятностей определяли для младенцев с частотой случаев MALRTI в момент времени $= t$, в то время как функцию выживаемости использовали для младенцев с цензурированными справа данными об эффективности, например, без известного инцидента MALRTI в течение времени, представляющего интерес (150 дней после введения дозы), или досрочного завершения исследования, или снятия согласия до наступления цензуры. Примечательно, что графики остатков Шенфельда оценивали для оценки предположения о постоянном риске для исследовательской модели в течение 150-дневного периода наблюдения.

NONMEM использовали для проведения многомерного ER-анализа для выявления важных ковариат, влияющих на риск MALRTI у младенцев в исследовании фазы 2b (таблица 14). Во время разработки базовой модели оценивали различные параметрические распределения, такие как распределение Вейбулла и распределение Гомперца. Способ Лапласа использовали в NONMEM для определения целевой функции и логарифмической функции правдоподобия. Окончательную модель повторно формировали, и создавали визуальные прогностические проверки, и стратифицировали соответствующими ковариатами.

Таблица 14

Ковариаты, показанные в модели риска

Ковариата	Тип	Оцениваемый параметр
Прогнозируемая AUC _{inf}	Непрерывная/ категориальная	Исходный риск и форма (если согласно Weibull)
Участок	Категориальная	Исходный риск и форма (если согласно Weibull)
Вес	Непрерывная	Исходный риск и форма (если согласно Weibull)
Постменструальный возраст	Непрерывная	Исходный риск и форма (если согласно Weibull)

Методология имитации

Последнюю модель рорРК использовали для прогнозирования РК нирсевимаба в сыворотке крови от поздних до доношенных младенцев ($GA > 35$, фаза исследования 3) и недоношенных младенцев, а также детей с врожденными пороками сердца и легких ($GA < 29$, CHD/CLD, фаза 2/3). Исходные характеристики для виртуальных младенцев были образованы с использованием случайной выборки с заменой из шкалы роста Фентона (Fenton and Kim, 2013 BMC Pediatrics. 13:59-72) или Olsen et al. (2015 Pediatrics 135:e572–81) для недоношенных младенцев и шкалы CDC/WHO (размещенных во всемирной сети по адресу www.cdc.gov/growthcharts/who/girls_length_weight.htm) для младенцев от поздних до доношенных. Следует отметить, что виртуальные младенцы были ограничены минимум 36 неделями постменструального возраста на исходном уровне, чтобы имитировать клиническое течение недоношенных младенцев, т. е. младенцы не будут получать дозу до тех пор, пока не станут клинически стабильными в постменструальном возрасте 34 недели или старше в NICU. Чтобы уловить эффекты созревания, изменяющийся во времени вес тела определяли с использованием ранее описанного алгоритма для веса тела. РК-профиль и метрические показатели воздействия были обобщены и сведены в таблицу для виртуальных младенцев для одного сезона RSV для популяции фазы 3 и двух последовательных сезонов для популяции фазы 2/3.

Фармакокинетические результаты

Характеристики пациентов

Набор данных рорРК-анализа включал 3881 наблюдение о РК в сыворотке крови от 1090 человек. Исходные характеристики приведены в таблице 15. Медианный (диапазон) исходный, постнатальный и постменструальный возраст варьировались от 3 месяцев (0,1–11,9 месяца) до 13,9 месяца (7,4–19,7 месяца) соответственно (ФИГ. 9А). Исходный вес тела варьировался от 1,6 кг до 11,1 кг с медианным значением 6,8 кг (ФИГ. 9В). Такое широкое распределение постнатального и постменструального возраста, а также веса тела, облегчало определение характеристик эффектов размера и степени созревания в отношении РК-параметров. Наблюдаемые сывороточные концентрации из всех исследований показаны на ФИГ. 10 и в таблице 16.

Ковариатная PopPK-модель

Эффекты недоношенности в отношении PK-параметров моделировали с использованием экспоненциальной функции первого порядка, как показано в уравнениях 3-4:

$$(3) CL_i = CL_{pop} * \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{\theta 1} * \left(1 - (1 - \beta_{CL}) * e^{\left(-\left(PAGE_i - \left(\frac{40}{4.35}\right)\right) * \frac{LN(2)}{T50_{CL}}\right)}\right) * e^{\eta_{CL}}$$

$$(4) V_i = V_{pop} * \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{\theta 2} * e^{\eta_V}$$

Бета CL (β_{CL}) представляет собой частичное изменение клиренса недоношенного младенца по сравнению с доношенным младенцем, в то время как $T50_{CL}$ обозначает соответствующий период полужизни параметра по сравнению с периодом полужизни у взрослого. $PAGE_i$ представляет собой сумму гестационного и послеродового возраста в месяцах для каждого младенца. Гестационный возраст для взрослых считался 40 недель.

Окончательные параметры ковариантной модели PK с оценками повторного формирования показаны в таблице 17. Эффекты размера и степени зрелости в отношении клиренса показаны на ФИГ. 11.

Поскольку включение степени зрелости в центральный объем распределения не улучшило подбор модели, то для этого параметра оставалось только аллометрическое масштабирование. Основываясь на анализе модели, изменчивость в группе субъектов (BSV) составляла менее чем 30% как для клиренса, так и для объема распределения. Исходный уровень и изменяющийся во времени вес тела, а также постменструальный возраст, были наиболее существенными прогностическими факторами клиренса.

Оценка модели

Просмотр критериев адекватности (ФИГ. 12, ФИГ. 13) и визуальная оценка предсказательной способности модели (ФИГ. 14) не выявила какого-либо существенного смещения или неправильной спецификации в модели. Результаты повторного формирования продемонстрировали стабильность окончательной ковариантной модели, поскольку все загруженные наборы данных успешно сошлись. 95% доверительный интервал (CI) процедуры повторного формирования включал медианную оценку исходной модели для всех параметров.

Таблица 15

Демографические и исходные характеристики субъектов, включенных в наборы данных популяционного РК-анализа

	Исследование D5290C00001 N=102 взрослых	Исследование D5290C00002 N=71 младенец	Исследование D5290C00003 N=968 младенцев	р-значе ние
Гестационный возраст (недели), среднее (SD)	40,0 (0,00)	33,1 (0,78)	32,7 (1,42)	< 0,001
Исходный возраст (месяцы), среднее (SD)	377 (94,6)	6,50 (2,64)	3,27 (2,20)	0,000
Постменструальный возраст (месяцы), среднее (SD)	387 (94,6)	14,3 (2,64)	10,9 (2,22)	0,000
Исходный вес тела (кг), среднее (SD)	78,0 (14,9)	6,81 (1,89)	4,59 (1,91)	0,000
Пол: женский, N (%)	54 (52,9%)	42 (59,2%)	467 (43,2%)	0,155
Расовый фон, N (%):				
Коренной американец	0 (0,00%)	1 (1,41%)	0 (0,00%)	
Азиат	0 (0,00%)	1 (1,41%)	5 (0,52%)	
Темнокожий африканец, американец	56 (54,9%)	41 (57,7%)	187 (19,3%)	
Европеоид	46(45,1%)	8 (11,3%)	693 (71,7%)	
Гаваец	0 (0,00%)	0 (0,00%)	8 (0,83%)	
Смешанная раса	0 (0,00%)	2 (2,82%)	12 (1,24%)	
Другой	0 (0,00%)	18 (25,4%)	62 (6,41%)	
Результат: явление, N (%)	0 (%)	0 (%)	25 (2,58%)	
Исключено из РК-анализа, N (%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	55 (5,68%)	0,002
Этническая принадлежность, N(%):				< 0,001
Н/д	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,10%)	
Испанец	3 (2,94%)	8 (11,3%)	225 (23,2%)	
Отличный от испанца	99 (97,1%)	63 (88,7%)	742 (76,7%)	
Лечение, N (%):				
MEDI8897 10 мг IM	0 (0,00%)	8 (11,3%)	0 (0,00%)	
MEDI8897 50 мг IM	0 (0,00%)	32 (45,1%)	968 (100%)	
MEDI8897 25 мг IM	0 (0,00%)	31 (43,7%)	0 (0,00%)	
MEDI8897 100 мг IM	6 (5,88%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
MEDI8897 1000 мг IV	6 (5,88%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
MEDI8897 300 мг IM	78 (76,5%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
MEDI8897 300 мг IV	6 (5,88%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
MEDI8897 3000 мг IV	6 (5,88%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	

Таблица 16
Распределение образцов РК от младенцев, стратифицированных по визитам исследования

	Исследование D5290C00002 N=278	Исследование D5290C00003 N=2268	P-значение
Лечение:			0,000
MEDI8897 10 MG IM	29 (10,4%)	Н/д	
MEDI8897 25 MG IM	124 (44,6%)	Н/д	
MEDI8897 50 mg IM	125 (45,0%)	2268 (100%)	
ADA-положительные N (%)	80 (28,8%)	84 (3,70%)	
Полушарие:			
Южное полушарие	253 (91,0%)	895 (39,5%)	< 0,001
Фракция LLOQ N (%)	50 (18,0%)	101 (4,45%)	< 0 001
Образец визита РК:			< 0,001
День 3	70 (25,2%)	Н/д	
День 31	70 (25,2%)	Н/д	
День 91	0 (0,00%)	904 (39,9%)	
День 151	70 (25,2%)	872 (38,4%)	
День 361	68 (24,5%)	425 (18,7%)	
Незапланированный	0 (0,00%)	67 (2,95%)	
Исключено	0 (0,00%)	38 (1,68%)	0,018

Таблица 17

Окончательные параметры ковариантной РК-модели с оценками повторного формирования

Параметр	Оценка (RSE %)	Оценка BSV %CV (RSE %) [рецессия, %]	Повторная оценка* (95% CI)	Оценка BSV %CV (95% CI)
CL (L/день)**	43,3	26,7 (13) [41]	0,042 (0,04 - 0,045)	28,9 (24,9-34,0)
Vp (L)**	2990	24,3 (8) [13]	3,08 (0,29-0,33)	28,8 (22,6-35,7)
Q (L)**	443		0,44 (0,44-0,45)	
V _D (L)**	1780		1,72 (1,66- 1,78)	
k _A (1/день)	0,446	49 (21) [71]	0,52 (0,44-0,59)	58 (35,7-86,6)
F1	0,767		0,75 (0,74-0,77)	
CL Бокса-Кокса, форма ³	1,05		1,16 (0,40-2,0)	
log-шкала ϵ_{add}	0,205		0,30 (0,45-0,10)	
Бета-CL	0,292		11,5 (7,5-17,2)	
T ₅₀ -CL (месяцы)	16,7		0,60 (0,59-0,61)	
CL _{exp}	0,599		0,89 (0,87-0,92)	
V _{exp}	0,919		0,27 (0,23-0,31)	
k _A Бокса-Кокса, форма ³	0,752		45,2% (22,5-62,2)	
Corr _{CL-Vp}	54,3 (14,1%)			
Corr _{Vp-kA}	12,2 (126%)			
Corr _{CL-kA}	-10 (113%)			

- (*) Всего 500 наборов данных, выбранных для повторной загрузки, были выполнены со скоростью сходимости 95.
- (^a) Аллометрически масштабировали до соответствующего показателя степени и (^b) эталонного веса тела 70 кг.
- (^c) $\eta_{trans,i} = \left(\frac{e^{\eta_i} \theta^n - 1}{\theta^n} \right)$, где η_i и θ представляют собой непробранное между отклонением для субъекта и параметром формы соответственно.
- $\%CV = \sqrt{\exp(\omega) - 1}$; $Corr_{CL-Vp} = \frac{\omega_{CL-Vp}}{\sqrt{(\omega_{CL} * \omega_{Vp})}}$

Результаты воздействие-ответ

Результаты модели пропорционального риска Кокса выявили положительную взаимосвязь между воздействием нирсевимаба и риском инфекции нижних дыхательных путей, требующих лечения (ФИГ. 15). Предположение о постоянном риске не было нарушено ни для одной из ковариат, оцениваемых в модели. Оценки окончательной модели и повторно сформированных параметров показаны в таблице 18.

Для дополнительного изучения данных результатов в NONMEM был проведен параметрический анализ времени до наступления явления. Модель экспоненциального риска адекватно описывала данные, которые проиллюстрированы с помощью визуальной оценки предсказательной способности модели (VPC) (ФИГ. 16). Эффекты географического региона и квартилей AUC в отношении риска MALRTI были охарактеризованы и сохранены в окончательной ковариатной модели (ФИГ. 17).

Учитывая заметный эффект исходного веса тела в отношении клиренса, а следовательно прогнозируемой AUC_{inf} , проводили ранговый анализ с использованием пакета Maxstat программного обеспечения R для определения оптимальной пороговой точки по непрерывному распределению веса тела и нормированных по весу доз для облегчения оптимизации дозы для младенца с субоптимальными воздействиями (Hothorn and Lausen, 2003 Computational Statistics & Data Analysis. 43(2):525-55). Исходный вес тела 4,6 кг определяли в качестве оптимальной пороговой точки веса по результатам анализа. Кроме того, исследовательский анализ выявил соответствующую тенденцию к увеличению веса тела у младенцев с AUC сыворотки крови Q1 (ФИГ. 18, ФИГ. 19 и таблица 19).

Только 40% младенцев с весом тела 5 кг и больше имели сывороточную $AUC \geq Q2$ по сравнению с 97% младенцев с весом тела не более 5 кг. Младенцы с $AUC \geq Q2$ имели более низкий риск MALRTI с соотношением рисков (HR) и 95% доверительным интервалом (CI) 0,17 (0,09, 0,32) по сравнению с младенцами, которые получали плацебо или имели AUC сыворотки ниже 13,4 дня·мг/мл. Эти результаты подтверждают более высокую дозу 100 мг IM для младенцев с сывороточным AUC ниже Q1, чтобы обеспечить воздействие, а следовательно пользу, наблюдаемую у младенцев с сывороточным $AUC \geq Q2$ (ФИГ. 20).

Таблица 18

Таблица параметров окончательной оценки модели с повторным формированием

Описание	Оценка модели (%RSE)	Повторная оценка (95% CI)
Исходный риск (1/день)	0,00051 (18,6)	0,00052 (0,00034, 0,00072)
Наименьший эффект AUC Qnartile (Q1) в отношении исходного риска	-0,569 (55,4)	-0,591 (-1,33, -0,0103)
Эффект региона в отношении исходного риска	0,686 (34,7)	0,675 (0,204, 1,14)
Эффект AUC > Q2 в отношении исходного риска	-1,77 (18,3)	-1,79 (-2,58, -1,18)

$$h(t) = \lambda_0 * \exp(\beta_1 * AUC_Q1 + \beta_2 * \text{УЧАСТОК} + \beta_3 * AUC_Q2)$$

Таблица 19

Сводные данные об исходных характеристиках, стратифицированных по квартилям AUC

	Плацебо N=479	Q1 N=230	Q2 N=229	Q3 N=229	Q4 N=229
Вес (кг)	4,51 (1,96)	6,83 (1,30)	5,25 (1,06)	3,71 (0,95)	2,52 (0,56)
C _{max} (нг/мл)	0,00 (0,00)	54,5 (7,89)	62,4 (9,15)	72,2 (13,2)	82,7(15,1)
Возраст (месяцы)	3,28 (2,31)	5,79 (1,73)	3,93 (1,44)	2,22 (0,96)	1,07 (0,59)
PAGE (месяцы)	10,8 (2,31)	13,4 (1,72)	11,5 (1,40)	9,81 (0,94)	8,61 (0,54)

Имитация

Исходные характеристики для виртуальных младенцев имитировали с использованием данных для доношенных и недоношенных младенцев из шкал роста CDC/WHO и Olsen et. al. (Pediatrics. 2015;135:e572–81). Эти данные были включены в пакет childSDS v0.6.4 программного обеспечения R. Во-первых, данные виртуальных младенцев отбирали с заменой веса тела с 3-го на 97-й перцентиль с гестационным возрастом от 24 до 40 недель с минимальным исходным весом тела 1,5 кг на момент введения дозы. Впоследствии данные моделирования собирали для имитации ожидаемой популяции для исследования фазы 3 (> 35 GA) и исследования фазы 2/3 (< 29 GA или доношенные младенцы с CHD/CLD), получавшей дозу в постнатальном возрасте не более 8 месяцев. Результаты имитации (таблица 20) дополнительно подтверждают предполагаемую дозу 100 мг для младенцев весом более 5 кг в первый сезон RSV. Ожидалось, что свыше 95% младенцев достигнут сывороточной AUC выше целевого порога. Средние значения C_{max} для всех возрастных групп находились в пределах допустимого диапазона или ранее переносимого воздействия нирсевимаба. Кроме того, PK-параметры, полученные из некомпартментного анализа имитированных профилей, были похожи для разных возрастных групп и доз, что дополнительно подтверждало адекватность подхода согласования воздействия для предполагаемой стратегии введения доз.

С предполагаемыми дозами, показанными в таблице 20, и ожидаемым распределением веса тела в 1-й (ФИГ. 21) и 2-й (ФИГ. 23) сезоны RSV, прогнозировали, что AUC будут похожими, в значительной степени перекрывающимися и в большинстве случаев превышающими целевую AUC младенцев (ФИГ. 22, ФИГ. 24).

Выводы

На основании анализа воздействие-ответ ожидается, что доза нирсевимаба, приводящая к AUC в плазме крови свыше 13,4 дня·мг/мл в течение обычного 5-месячного сезона RSV, обеспечит оптимальную защиту против RSV у младенцев в течение первого года жизни и у детей с высоким риском в течение второго года жизни. Используя окончательную модель popPK, симуляции показали, что однократная фиксированная доза 50 мг (для младенцев < 5 кг) или 100 мг (для младенцев \geq 5 кг), как ожидалось, приведет в результате к тому, что по меньшей мере 80% популяции будет иметь ожидаемую $AUC_{0-\infty}$ свыше 13,4 дня·мг/мл в первый сезон RSV в первый год жизни. Кроме того, ожидалось, что

однократная фиксированная доза нирсевимаба в 200 мг приведет в результате к по меньшей мере 80% популяции с ожидаемой $AUC_{0-\infty}$ более 13,4 дня·мг/мл и, как ожидалось, будет безопасной и эффективной для детей на втором году жизни.

Таблица 20

Имитированные значения веса тела и воздействия в 1-й и 2-й сезоны RSV

		< 29 GA N=1234	29 -< 35 GA N=2905	> 35 GA N=1993
Доза 50 мг (1-й сезон RSV)	Вес тела (кг)	3,0 (1,3)	3,7 (0,9)	3,0 (1)
	PAGE (месяцы)	8,4 (1,5)	8,8 (1,2)	9,6 (1)
	C_{max} (пг/мл)	191 (82)	173 (63)	155 (55)
	Период полужизни (дни)	63,3 (29)	62,7 (39)	66,7 (40)
	Projected AUC_{INF}	27 (24)	26,5 (24)	25,7 (24)
	% выше порога AUC	99	99	99
Доза 100 мг (1-й сезон RSV)	Вес тела (кг)	6,0 (0,5)	6,5 (1)	6,5 (0,7)
	PAGE (месяцы)	11,9 (0,8)	13,3 (1,3)	12,8 (1,7)
	C_{max} (пг/мл)	159 (31)	155 (32)	154 (32)
	Период полужизни (дни)	63,9 (26)	62,6 (22)	66,6 (40)
	Прогнозируемая AUC_{INF}	27 (22)	26 (3)	26 (22)
	% выше порога AUC	99	99	99
Доза 200 мг (2-й сезон RSV)	Вес тела (кг)	10,8 (1,1)	11,3 (1,3)	11,4 (1,2)
	PAGE (месяцы)	21,6 (2,2)	22,9 (2,6)	22,8 (2,1)
	C_{max} (пг/мл)	235 (62)	221 (57)	226 (62)
	Период полужизни (дни)	61 (41)	60 (16)	60 (19)
	Прогнозируемая AUC_{INF}	24 (26)	22 (26)	23 (27)
	% выше порога AUC	97	95	95

Пример 3

Анализ микронейтрализации проводили следующим образом. Вкратце, 2-кратные серийные разбавления mAb вносили в 384-луночные микротитрационные планшеты в культуральную клеточную среду для HEp-2 при объеме 15 мкл/луночка. Затем 15 мкл вируса

RSV A2 либо RSV B 9320 разбавляли в культуральной клеточной среде HEp-2 до концентрации, варьирующей в диапазоне от 80 до 150 PFU/лунка, и добавляли в каждую лунку, включая контрольные лунки, содержащие только культуральную клеточную среду HEp-2, и планшеты инкубировали в течение 1,5 часов при 37°C с 5% CO₂. В каждую лунку добавляли клетки HEp-2 при $2,5 \times 10^5$ клеток/мл в 30 мкл и планшеты инкубировали при 37°C с 5% CO₂. Спустя 3 дня для RSV A2 или 4 дня для RSV B9320 среду удаляли и добавляли 30 мкл ледяной смеси 80% ацетона/20% PBS для фиксации клеток.

Репликацию вируса измеряли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием конъюгированных с пероксидазой хрена mAb к F-белку RSV, нацеливающихся на участок С белка F RSV (1331H) (Beeler and van Wyke Coelingh, J Virol. 63(7):2941-2950 (1989)). MAb 1331H разбавляли PBS в соотношении 1:6000 и в каждую лунку добавляли 30 мкл. Через два часа инкубирования при 37°C планшеты трижды промывали с помощью PBS-T. В каждую лунку добавляли 30 мкл ТМВ для пероксидазы и планшеты инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 15 минут. Реакцию останавливали путем добавления 15 мкл 2 н. H₂SO₄ в каждую лунку. Метаболизм субстрата измеряли с помощью отслеживания поглощения при 450 нм с использованием ридера для микропланшетов. Значения IC₅₀ рассчитывали с помощью нелинейного алгоритма аппроксимации в GraphPad Prism с использованием зависимости ответа от логарифма концентрации ингибитора с аппроксимацией кривой с переменным наклоном, и они представляли концентрацию mAb, необходимую для 50% снижения поглощения, измеряемого при 450 нм.

Результаты представлены на ФИГ. 25, на которой показано, что каждое из нирсевимаба, 1F5, 2D10 и D25 ингибировало репликацию RSV A2 и RSV B9320 при микронейтрализации. Последовательности вариабельных областей каждого из этих антител показаны в таблице 20А и таблице 20В. Наиболее эффективным был нирсевимаб, за которым следовали 1F5, 2D10, а затем D25.

Таблица 20А

Вариабельная область легкой цепи	
DIQMTQSPSS LSAAVGDRVT ITCQASQDIV NYLNWYQQKP GKAPKLLIYV ASNLETGVPS RFGSGSGTD FSLTISSLQP EDVATYYCQQ YDNLPLTFGG GTKVEIK	SEQ ID NO:9

Таблица 20В

	Вариабельная область тяжелой цепи	
D25	QVQLVQSGAE VKKPGSS VM SCQASGG PLR NYIINWLRQA PGQG PEW MGG IIPVLGTVHY APKFQGRVTI TADEST DTAY IHLI SLRSED T AMYYCATET ALVVSTTYLP HYFDNWGQGT LVTVSS	SEQ ID NO:13
Нирсевимаб	QVQLVQSGAE VKKPGSS VM SCQASGG LLE DYIINWVRQA PGQG PEW MGG IIPVLGTVHY GPKFQGRVTI TADEST DTAY MELSSLRSED T AMYYCATET ALVVSETYLP HYFDNWGQGT LVTVSS	SEQ ID NO:10
1F5	QVQLVQSGAE VKKPGSS VM SCQASGG PLE DYIINWVRQA PGQG PEW MGG IIPVLGTVHY GPKFQGRVTI TADEST DTAY MELSSLRSED T AMYYCATET ALVVSTTYLP HYFDNWGQGT LVTVSS	SEQ ID NO:14
2D10	QVQLVQSGAE VKKPGSS VM SCQASGG PLE DYIINWVRQA PGQG PEW MGG IIPVLGTVHY GPKFQGRVTI TADEST DTAY MELSSLRSED T AMYYCATET ALVVSTTY RP HYFDNWGQGT LVTVSS	SEQ ID NO:15

Пример 4

На хлопковых хомяках использовали модель, которая описана в WO 2015/011391. Варианты нирсевимаба (1G7-GLM, B12-1, E3-5 и E9-2) создавали для изменения изоэлектрической точки (pI) посредством включения остатков зародышевой линии в тяжелую цепь антитела. Последовательности вариабельных областей тяжелой цепи этих вариантов показаны в таблице 21; остатки, обозначенные знаком "~", представляют модификации, сделанные относительно нирсевимаба.

Значения концентрации IgG человека в образцах сыворотки крови хлопковых хомяков в день сбора легких определяли с помощью способа ELISA. Антитела человека захватывали с помощью антитела козы к иммуноглобулину человека, связанного с микротитрационными планшетами. Антителом козы к IgG человека (H + L) (0,5 мкг/мл в 1 × PBS) покрывали 384-

луночные микротитрационные планшеты Nunc MaxiSorp на ночь при 4°C в объеме 30 мкл. Планшеты промывали, затем блокировали 60 мкл раствора PBS + 3% термоинактивированной козьей сыворотки крови в течение 1 часа при комнатной температуре. Блокирующий буфер удаляли и образцы использовали следующим образом. Двукратное серийное разбавление стандартного человеческого антитела, разбавленного в аналитическом буфере, использовали для построения калибровочной кривой с диапазоном концентраций от 500 нг/мл до 0,488 нг/мл. Калибровочные кривые аппроксимировали с помощью 4-параметрической аппроксимации кривой.

Результаты, представленные на ФИГ. 26, показывают, что варианты, описанные в данном документе, характеризуются более низкими значениями IC50, чем D25, при нейтрализации как RSV A2, так и RSV B9320. Это также демонстрирует, что в отношении вируса A2 или B9320 не наблюдалась потеря активности, при этом наблюдали повышение активности в отношении E9-2 и B12-1 и лишь незначительную утрату активности против вируса B9320 с 1G7-GLM и E3-5.

Таблица 21

1G7-GLM	1G7-GLM (pI 7.31) ~ ~ QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGLLEDYIINWVRQAPGQGPPEWMGGIIPVLG ~ ~ TVHYGPKFQGRVTITADESTSTAYMHLSSLRSEDAMYYCARETALVVSTTYLPHY FDNWGQGTLLVTVSS	SEQ ID NO:16
B12-1	B12-1 (pI 6.97) ~ ~ QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGLLEDYIINWVRQAPGQGPPEWMGGIIPVLG ~ TVHYGPKFQGRVTITADESTD TAYMHLSSLRSEDAMYYCATETALVVSTTYLPHY FDNWGQGTLLVTVSS	SEQ ID NO:17
E3-5	E3-5 (pI 6.94) ~ ~ QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGLLEDYIINWVRQAPGQGPPEWMGGIIPVLG ~ TVHYGPKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDAMYYCATETALVVSTTYLPHY FDNWGQGTLLVTVSS	SEQ ID NO:18
E9-2	E9-2 (pI 7.13) ~ ~ QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGLLEDYIINWVRQAPGQGPPEWMGGIIPVLG ~ ~ TVHYGPKFQGRVTITADESTSTAYMHLSSLRSEDAMYYCATETALVVSTTYLPHY FDNWGQGTLLVTVSS	SEQ ID NO:19

Полное раскрытие всех патентов, патентных заявок и публикаций, материалов, доступных в электронном виде (включая, например, отправку нуклеотидных последовательностей, например, в GenBank и RefSeq, и отправку аминокислотных последовательностей, например, в SwissProt, PIR, PRF, PDB, и переводы из аннотированных кодирующих областей в GenBank и RefSeq), указанных в данном документе, включено посредством ссылки. В случае если существует какое-либо несоответствие между раскрытием настоящей заявки и раскрытием(-ями) любого документа, включенного в данный документ посредством ссылки, – раскрытие настоящей заявки будет иметь преимущественную силу. Вышеприведенное подробное описание и примеры даны только для ясности понимания. Отсюда не следует, что их надо понимать как какие-либо ненужные ограничения. Настоящее изобретение не ограничено показанными и описанными точными подробностями, поскольку варианты, очевидные для специалиста в данной области, будут включены в настоящее изобретение, определенное формулой изобретения.

Формула изобретения

1. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

определение возраста пациента;

в случае если пациент находится на втором году жизни – введение композиции, содержащей фиксированную дозу 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента;

в случае если пациент находится на первом году жизни – определение веса пациента; и

в случае если пациент имеет вес по меньшей мере 5 килограмм (кг) – введение композиции, содержащей фиксированную дозу 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента,

где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₅₀ 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC₅₀ 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое.

2. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту с весом по меньшей мере 5 килограмм (кг) фиксированной дозы 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₅₀ 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC₅₀ 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое.

3. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

определение веса пациента;

введение пациенту с весом по меньшей мере 5 килограмм (кг) фиксированной дозы 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₅₀ 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC₅₀ 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое;

введение пациенту с весом не более 5 кг (кг) фиксированной дозы 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента, где

моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₅₀ 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC₅₀ 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое;

4. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

определение возраста пациента и

введение фиксированной дозы 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в возрасте 3 месяца или старше, где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₅₀ 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC₅₀ 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое.

5. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

определение возраста пациента;

введение фиксированной дозы 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в возрасте 3 месяца или старше;

введение фиксированной дозы 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в возрасте не более 3 месяцев,

где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₅₀ 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC₅₀ 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое.

6. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

определение возраста пациента;

введение фиксированной дозы 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в возрасте 6 месяцев или старше;

введение фиксированной дозы 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту в возрасте не более 6 месяцев,

где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₅₀ 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC₅₀ 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое.

7. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

определение того, переживает ли пациент свой первый или второй сезон RSV;

в случае если пациент переживает свой второй сезон RSV – введение композиции, содержащей фиксированную дозу 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента;

в случае если пациент переживает свой первый сезон RSV – определение веса пациента; и

в случае если пациент имеет вес по меньшей мере 5 килограмм (кг) – введение композиции, содержащей фиксированную дозу 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента,

где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₅₀ 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC₅₀ 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое.

8. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

определение того, переживает ли пациент свой первый или второй сезон RSV; и

введение фиксированной дозы 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, который переживает свой второй сезон RSV, где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₅₀ 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC₅₀ 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое.

9. Способ лечения или предупреждения RSV-инфекции у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

определение того, переживает ли пациент свой первый или второй сезон RSV;

введение фиксированной дозы 200 миллиграмм (мг) моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, где пациент переживает свой второй сезон RSV;

введение фиксированной дозы 100 мг моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту, где пациент переживает свой первый сезон RSV;

где моноклональное антитело к RSV или его антигенсвязывающий фрагмент имеют IC₅₀ 5,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV A или имеют IC₅₀ 3,0 нг/мл или меньше в анализе нейтрализации RSV B9320 или и то и другое.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где моноклональное антитело к RSV содержит нирсевимаб, или где антигенсвязывающий фрагмент моноклонального антитела к RSV содержит антигенсвязывающий фрагмент нирсевимаба.

11. Способ по любому из пп. 1-10, включающий введение моноклонального антитела к RSV или его антигенсвязывающего фрагмента в композиции, при этом композиция содержит ионогенное вспомогательное вещество, буфер, сахар и поверхностно-активное вещество,

где ионогенное вспомогательное вещество содержит гидрохлорид L-аргинина в концентрации 80 мМ,

где буфер содержит 30 мМ L-гистидина/L-гистидина гидрохлорида,

где сахар содержит 120 мМ сахарозы,

где поверхностно-активное вещество содержит полисорбат-80 в диапазоне от 0,01% (вес/об.) до 0,05% (вес/об.), и

где композиция имеет рН в диапазоне от 5,5 до 6,5.

12. Фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения RSV-инфекции, при этом композиция содержит 100 мг нирсевимаба, где композиция вводится пациенту в первый год жизни или пациенту, который переживает свой первый сезон RSV, при этом пациент имеет вес по меньшей мере 5 кг.

13. Фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения RSV-инфекции, при этом композиция содержит 200 мг нирсевимаба, где композиция вводится пациенту на втором году жизни или пациенту, который переживает свой второй сезон RSV.

14. Фармацевтическая композиция по п. 12 или п. 13, где у пациента наблюдается AUC_{0-∞} более чем 13,4 дня·мг/мл.

15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 12-14, при этом фармацевтическая композиция дополнительно содержит ионогенное вспомогательное вещество, буфер, сахар и поверхностно-активное вещество,

где ионогенное вспомогательное вещество содержит гидрохлорид L-аргинина в концентрации 80 мМ,

где буфер содержит 30 мМ L-гистидина/L-гистидина гидрохлорида,

где сахар содержит 120 мМ сахарозы,

где поверхностно-активное вещество содержит полисорбат-80 в диапазоне от 0,01% (вес/об.) до 0,05% (вес/об.), и

где композиция имеет рН в диапазоне от 5,5 до 6,5.

16. Фармацевтическая стандартная доза, содержащая 100 мг нирсевимаба, где указанная стандартная доза подходит для внутримышечного введения.

17. Фармацевтическая стандартная доза, содержащая 200 мг нирсевимаба, где указанная стандартная доза подходит для внутримышечного введения.

18. Фармацевтическая стандартная доза по п. 16 или п. 17, где фармацевтическая стандартная доза, содержащая нирсевимаб, присутствует в композиции, при этом композиция дополнительно содержит ионогенное вспомогательное вещество, буфер, сахар и поверхностно-активное вещество,

где ионогенное вспомогательное вещество содержит гидрохлорид L-аргинина в концентрации 80 мМ,

где буфер содержит 30 мМ L-гистидина/L-гистидина гидрохлорида,

где сахар содержит 120 мМ сахарозы,

где поверхностно-активное вещество содержит полисорбат-80 в диапазоне от 0,01% (вес/об.) до 0,05% (вес/об.), и

где композиция имеет рН в диапазоне от 5,5 до 6,5.

19. Фармацевтическая стандартная доза по любому из пп. 16-18, где нирсевимаб в композиции стабилен при температуре от 2°C до 8°C в течение по меньшей мере 3 месяцев, как определено с помощью высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HPSEC).

20. Фармацевтическая стандартная доза по любому из пп. 16-19, где нирсевимаб присутствует в концентрации 100 мг/мл.

ФИГ. 1А

D I Q M T Q S P S S L S A A V G D R V T
1 GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCC CCC TCC TCT CTG TCT GCT GCC GTG GGC GAC AGA GTG ACC

I T C Q A S Q D I V N Y L N W Y Q Q K P
61 ATC ACC TGT CAG GCC TCC CAG GAC ATC GTG AAC TAC CTG AAC TGG TAT CAG CAG AAG CCC

G K A P K L L I Y V A S N L E T G V P S
121 GGC AAG GCC CCC AAG CTG CTG ATC TAC GTG GCC TCC AAC CTG GAA ACC GGC GTG CCC TCC

R F S G S G S G T D F S L T I S S L Q P
181 AGA TTC TCC GGC TCT GGC TCT GGC ACC GAC TTC AGC CTG ACC ATC TCC AGC CTG CAG CCT

E D V A T Y Y C Q Q Y D N L P L T F G G
241 GAG GAC GTG GCC ACC TAC TAC TGC CAG CAG TAC GAC AAC CTG CCC CTG ACC TTT GGC GGA

G T K V E I K | R T V A A P S V F I F P P
301 GGC ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGA ACT GTG GCT GCA CCA TCT GTC TTC ATC TTC CCC CCC

S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y
361 AGC GAC GAG CAG CTG AAG AGC GGC ACC GCC TCC GTG GTG TGC CTG CTG AAC AAC TTC TAC

ФИГ. 1В

P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q
421 CCC CGC GAG GCC AAG GTG CAG TGG AAG GTG GAC AAC GCC CTG CAG TCC GGC AAC AGC CAG

E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T
481 GAG AGC GTC ACC GAG CAG GAC AGC AAG GAC TCC ACC TAC AGC CTG AGC AGC ACC CTG ACC

L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G
541 CTG AGC AAG GCC GAC TAC GAG AAG CAC AAG GTG TAC GCC TGC GAG GTG ACC CAC CAG GGC

L S S P V T K S F N R G E C
601 CTG TCC AGC CCC GTG ACC AAG AGC TTC AAC AGG GGC GAG TGC

ФИГ. 2А

Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V M V
1 CAA GTG CAG CTG GTG CAG TCT GGC GCC GAA GTG AAG AAA CCC GGC TCC TCC GTG ATG GTG

S C Q A S G G L L E D Y I I N W V R Q A
61 TCC TGC CAG GCT TCT GGC GGC CTG CTG GAA GAT TAC ATC ATC AAC TGG GTG CGA CAG GCC

F G Q G P E W M G G I I P V L G T V H Y
121 CCA GGC CAG GGA CCT GAA TGG ATG GGC GGA ATC ATC CCC GTG CTG GGC ACC GTG CAC TAC

G P K F Q G R V T I T A D E S T D T A Y
181 GGC CCT AAG TTC CAG GGC AGA GTG ACC ATC ACC GCC GAC GAG TCT ACC GAC ACC GCC TAC

M E L S S L R S E D T A M Y Y C A T E T
241 ATG GAA CTG TCC TCC CTG CGG AGC GAG GAC ACC GCC ATG TAC TAC TGC GCC ACC GAG ACA

A L V V S E T Y L P H Y F D N W G Q G T
301 GCC CTG GTG GTG TCC GAG ACA TAC CTG CCC CAC TAC TTC GAC AAC TGG GGC CAG GGA ACC

L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S
361 CTC GTG ACC GTC TCC TCA GCC TCC ACC AAG GGC CCA TCG GTC TTC CCC CTG GCA CCC TCC

S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P
421 TCC AAG TCC ACC TCC GGC GGC ACC GCC GCT CTG GGC TCC CTG GTG AAG GAC TAC TTC CCT

E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P
481 GAG CCT GTG ACC GTG TCC TGG AAC TCT GGC GCC CTG ACC TCT GGC GTG CAC ACC TTC CCT

ФИГ. 2В

A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S
541 GCC GTG CTG CAG TCC TCC GGC CTG TAC TCC CTG TCC TCC GTG GTG ACA GTG CCT TCC TCC

S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V
601 TCC CTG CCC ACC CAG ACC TAC ATC TCC AAC CTC AAC CAC AAC CCC ACC AAC ACC AAG CTG

D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A
661 GAC AAG AGA GTT GAG CCC AAA TCT TGT GAC AAA ACT CAC ACA TGC CCA CGG TGC CCA GCA

P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L
721 CCT GAA CTC CTG GGG GGA CCG TCA GTC TTT CTG TTC CCT CCT AAG CCT AAG GAC ACC CTG

Y I T R E P E V T C V V V D V S H E D P
781 TAC ATC ACC CGG GAG CCT GAA GTG ACC TGC GTG GTG GTG GAT GTG TCC CAC GAG GAC CCT

E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P
841 GAG GTG AAG TTC AAT TGG TAC GTG GAC GGC GTG GAG GTG CAC AAC GCC AAG ACC AAG CCT

R E E Q Y N S P Y R V V S V L T V L H Q
901 CGG GAG GAG CAG TAC AAC TCC ACC TAC CGG GTG GTG TCT GTG CTG ACC GTG CTG CAC CAG

D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P
961 GAC TGG CTG AAC GGC AAA GAA TAC AAG TGC AAA GTC TCC AAC AAG GCC CTG CCT GCC CCC

I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L
1021 ATC GAG AAA ACC ATC TCC AAA GCC AAA GGG CAG CCC CGA GAA CCA CAG GTG TAC ACC CTG

ФИГ. 2С

 P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G
1081 CCT CCC TCC CGC CAG GAG ATG ACC AAG AAC CAG GTG TCC CTG ACC TGT CTG GTG AAG GGC

 F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y
1141 TTC TAC CCT TCC GAT ATC GCC GTG GAG TGG GAG TCC AAC GGC CAG CCT GAG AAC AAC TAC

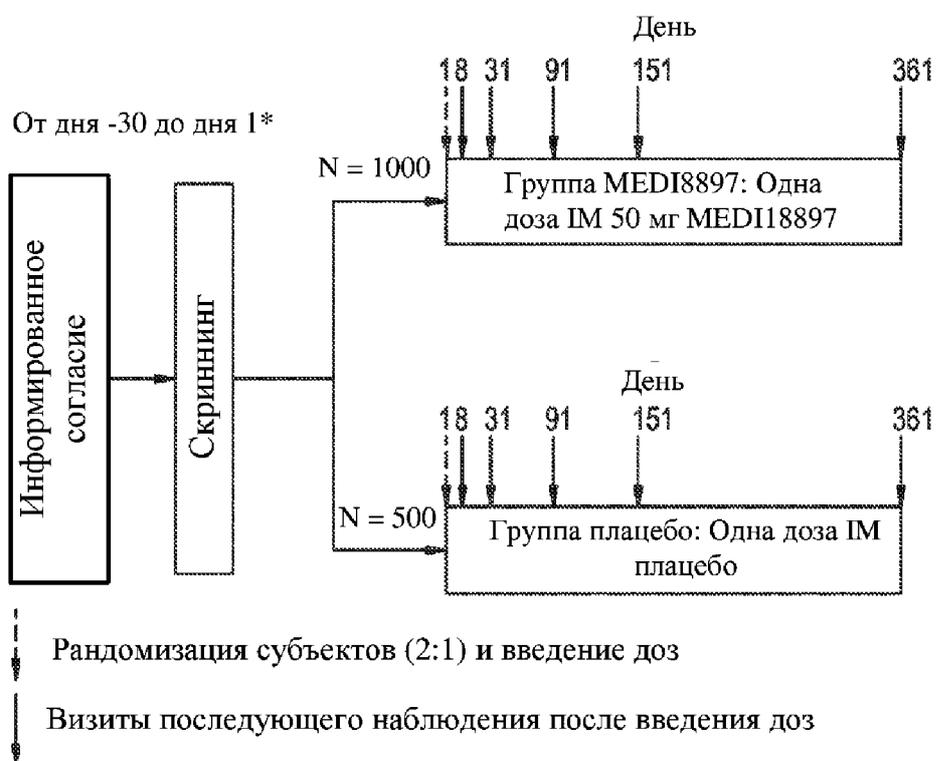
 K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T
1201 AAG ACC ACC CCT CCT GTG CTG GAC TCC GAC GGC TCC TTC TTC CTG TAC TCC AAG CTG ACC

 V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A
1261 GTG GAC AAG TCC CGG TGG CAG CAG GGC AAC GTG TTC TCC TGC TCC GTG ATG CAC GAG GCT

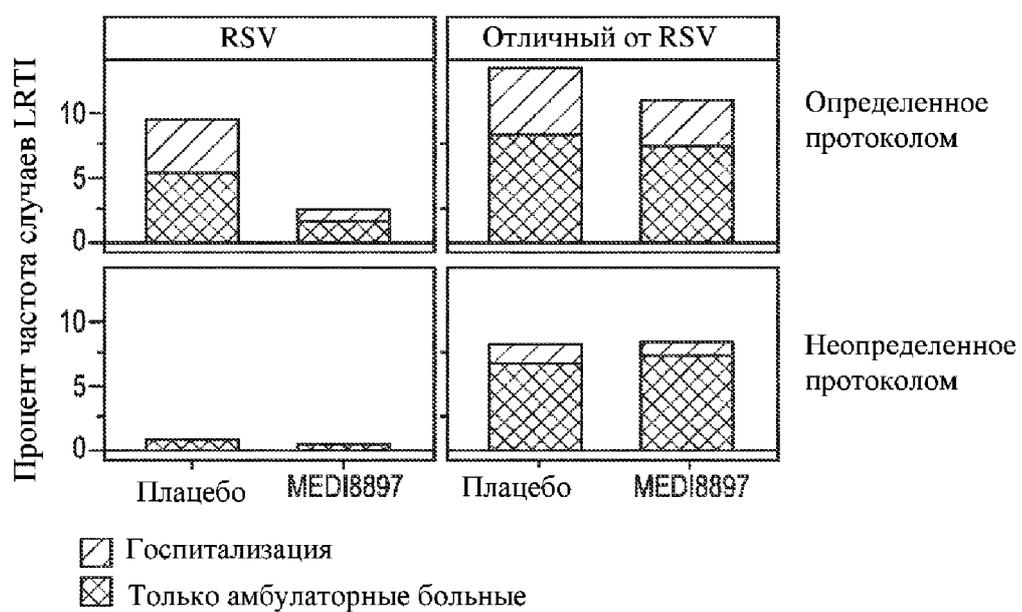
 L H N H Y T Q K S L S L S P G K
1321 CTG CAC AAC CAC TAC ACC CAG AAA AGC CTC TCC CTG TCT CCG GGT AAA

А

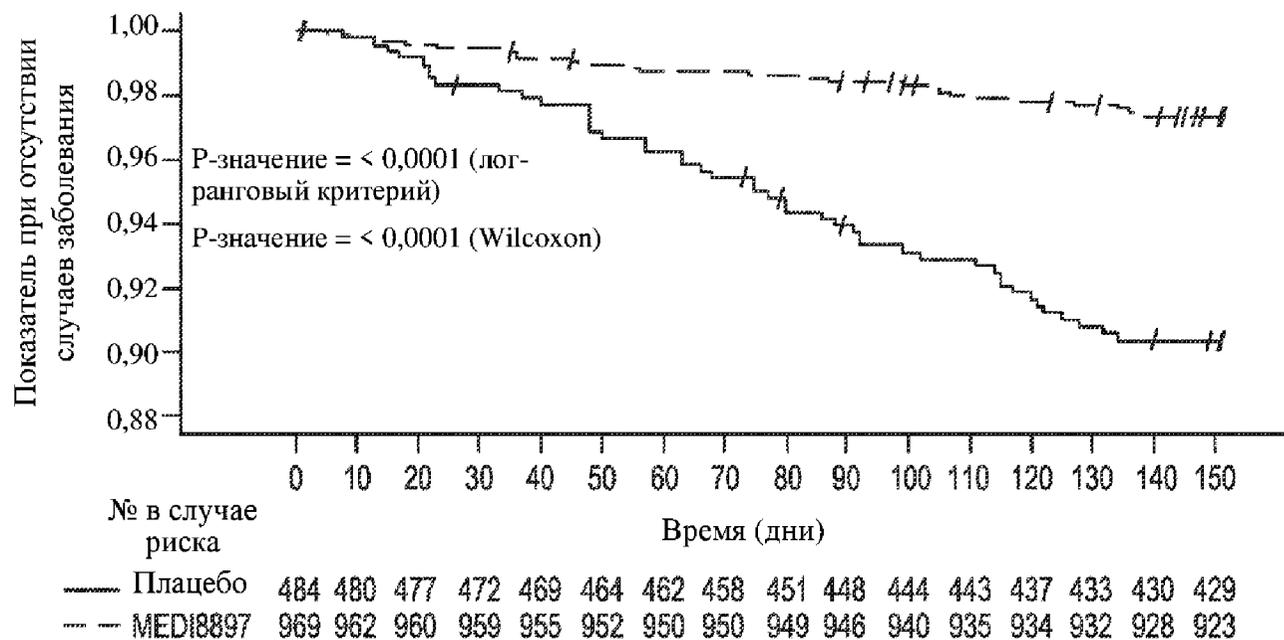
ФИГ. 3



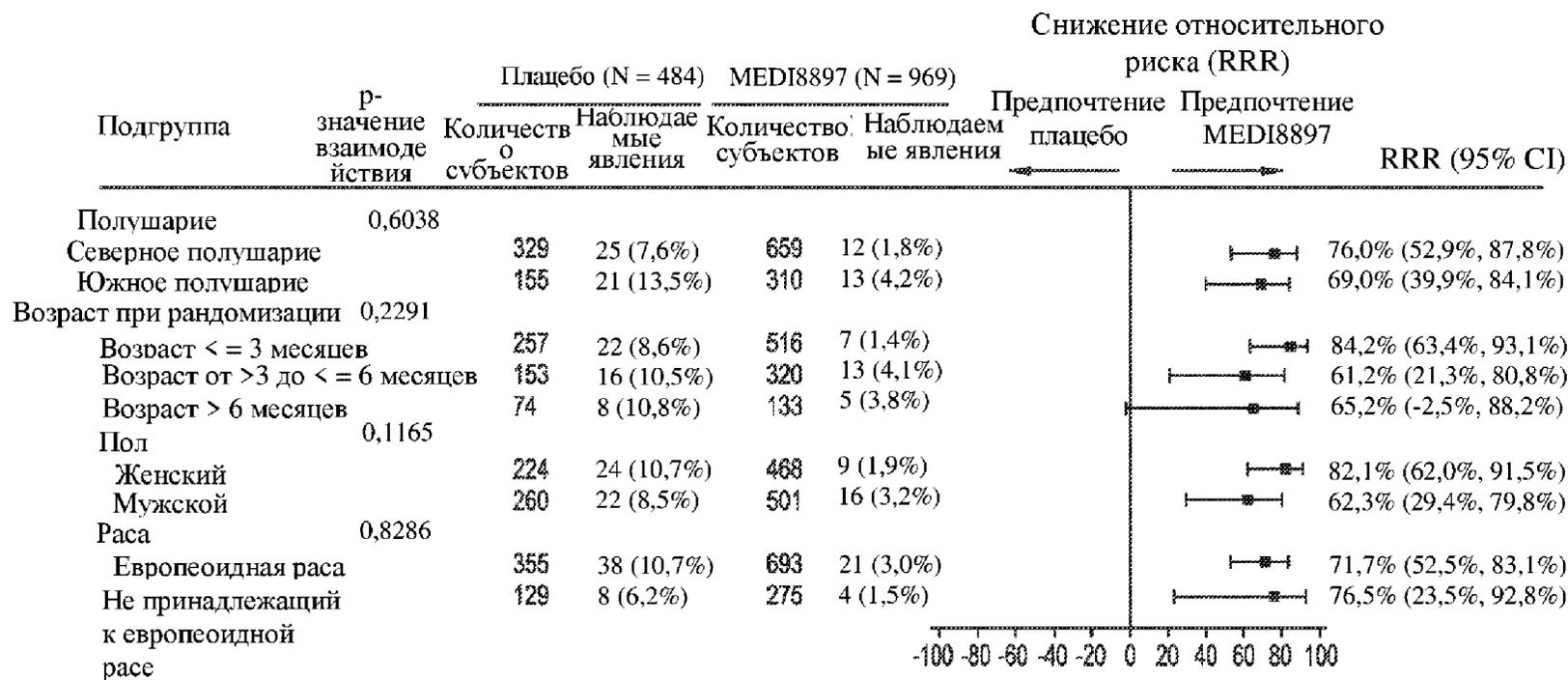
ФИГ. 4



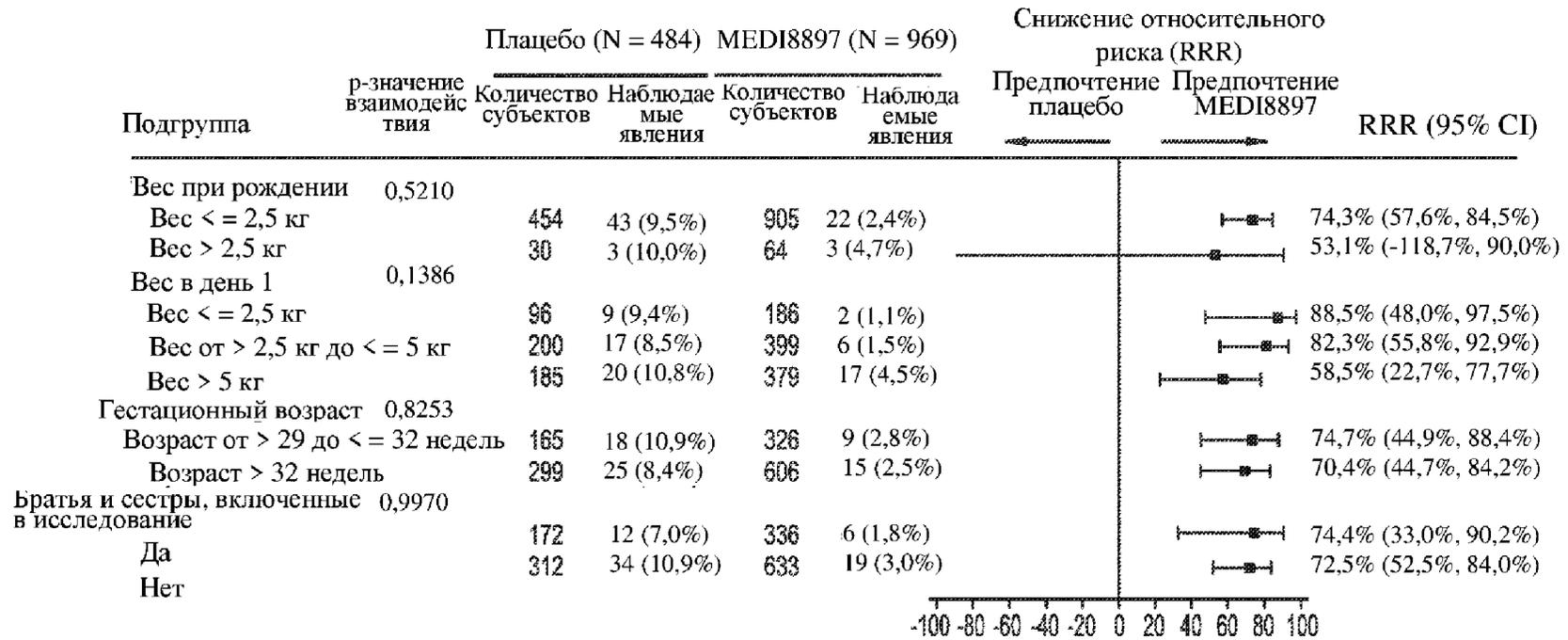
ФИГ. 5



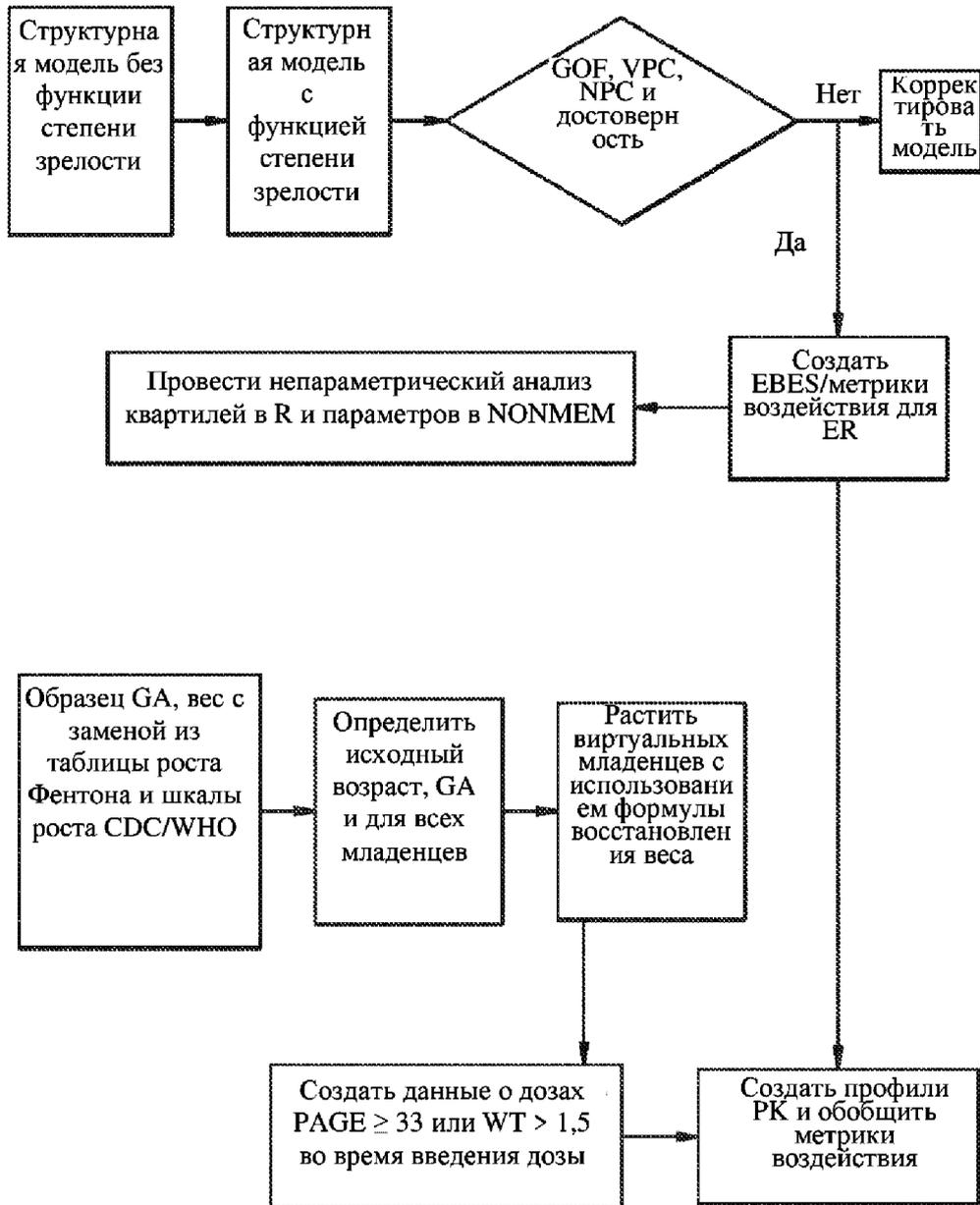
ФИГ. 6А



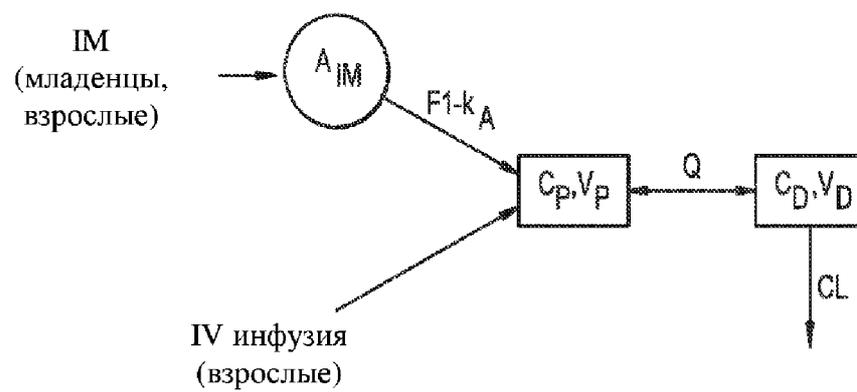
ФИГ. 6В



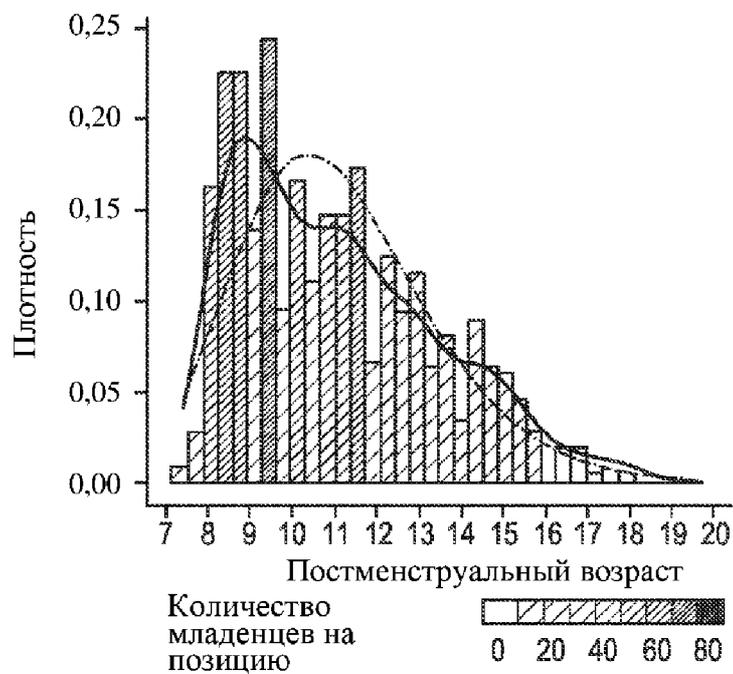
ФИГ. 7



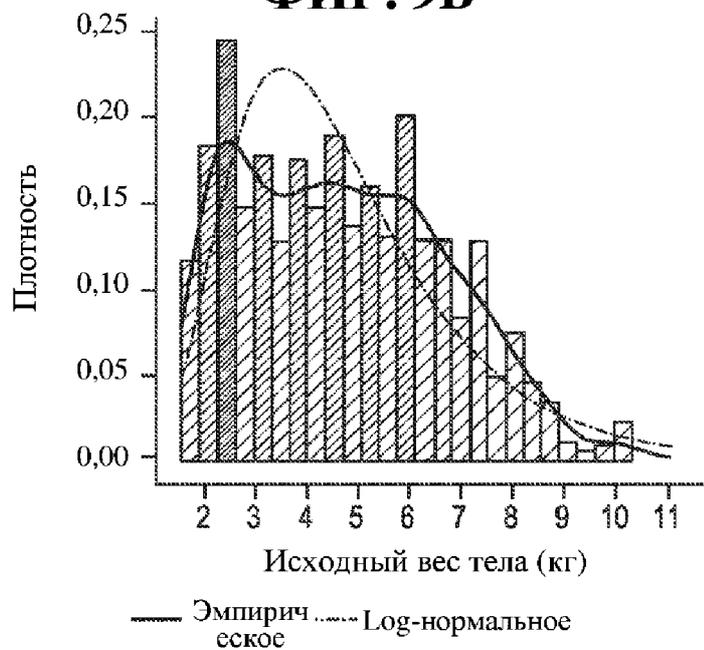
ФИГ. 8



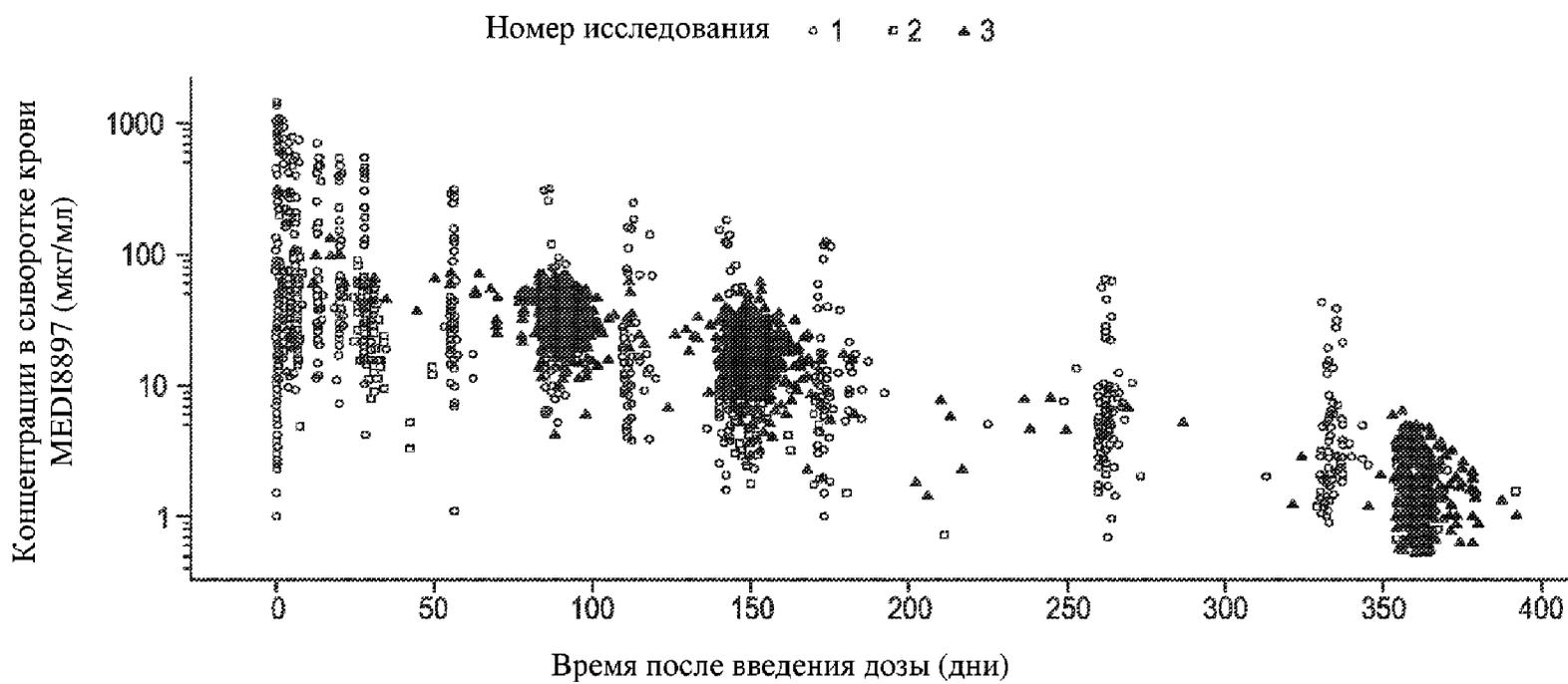
ФИГ. 9А



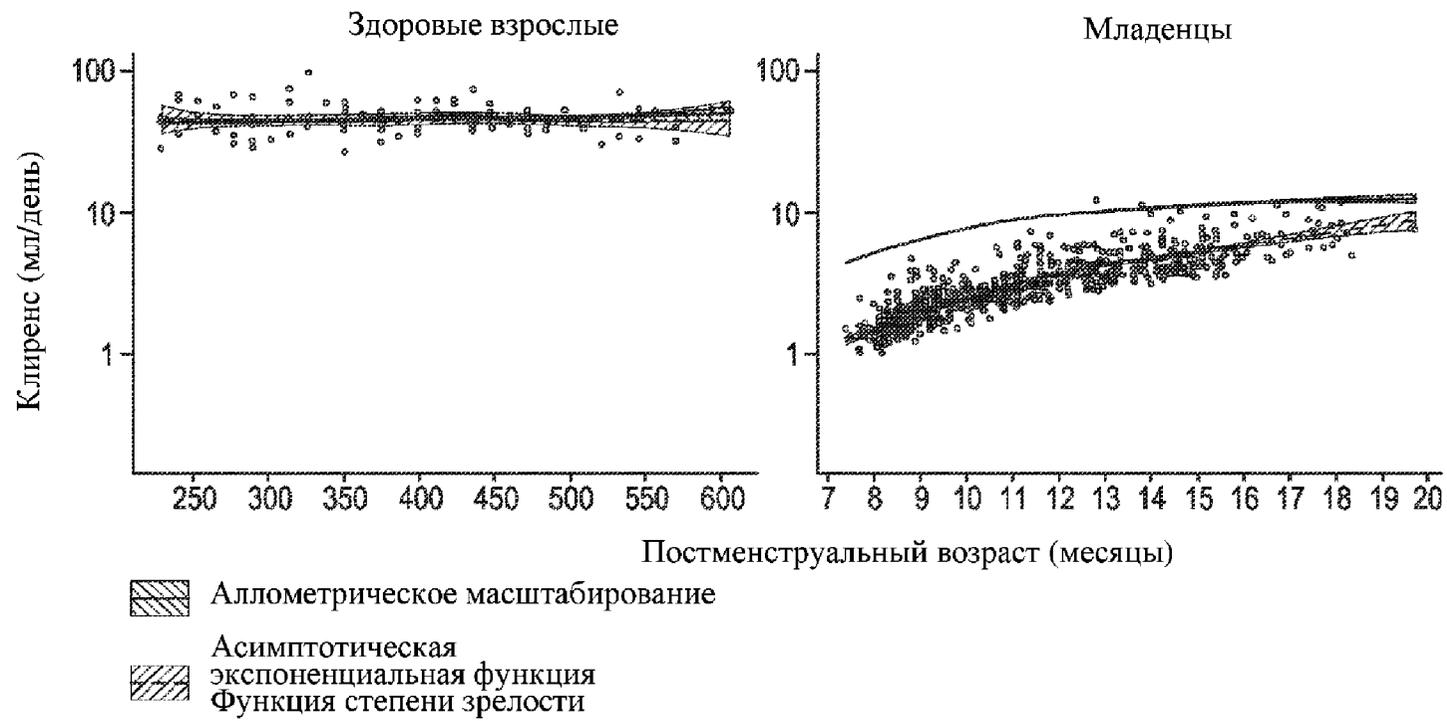
ФИГ. 9В



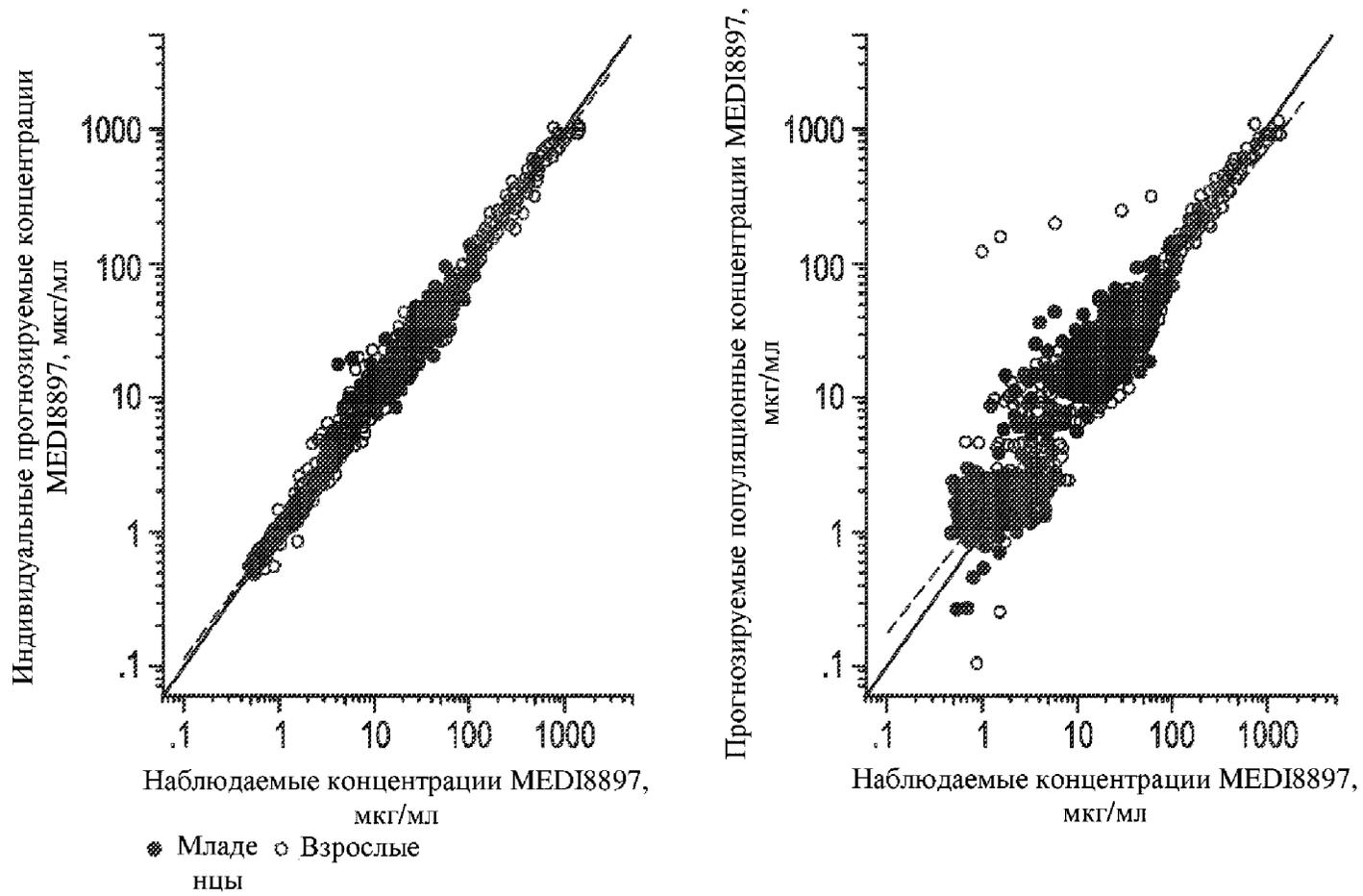
ФИГ. 10



ФИГ. 11



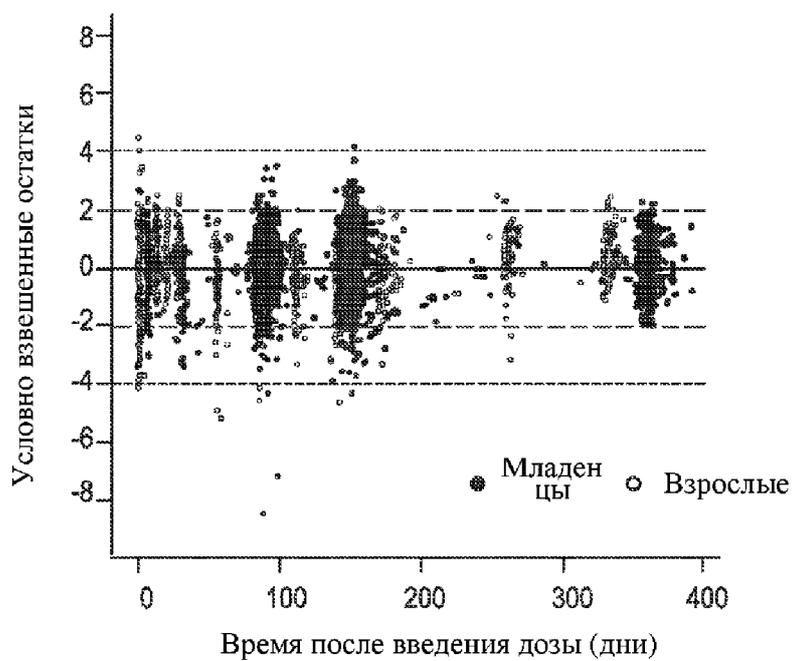
ФИГ. 12



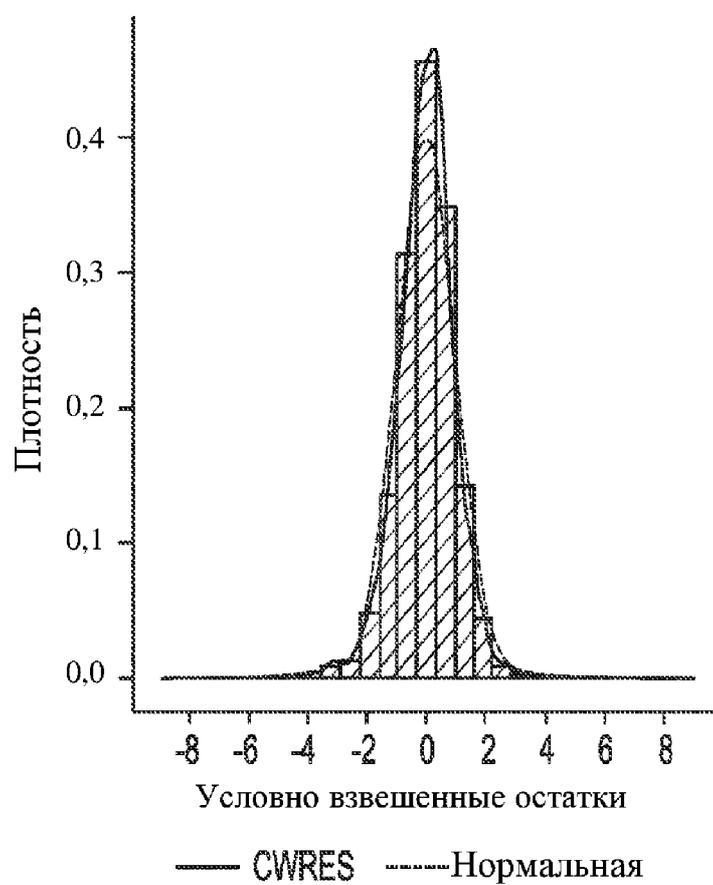
ФИГ. 13А



ФИГ. 13В

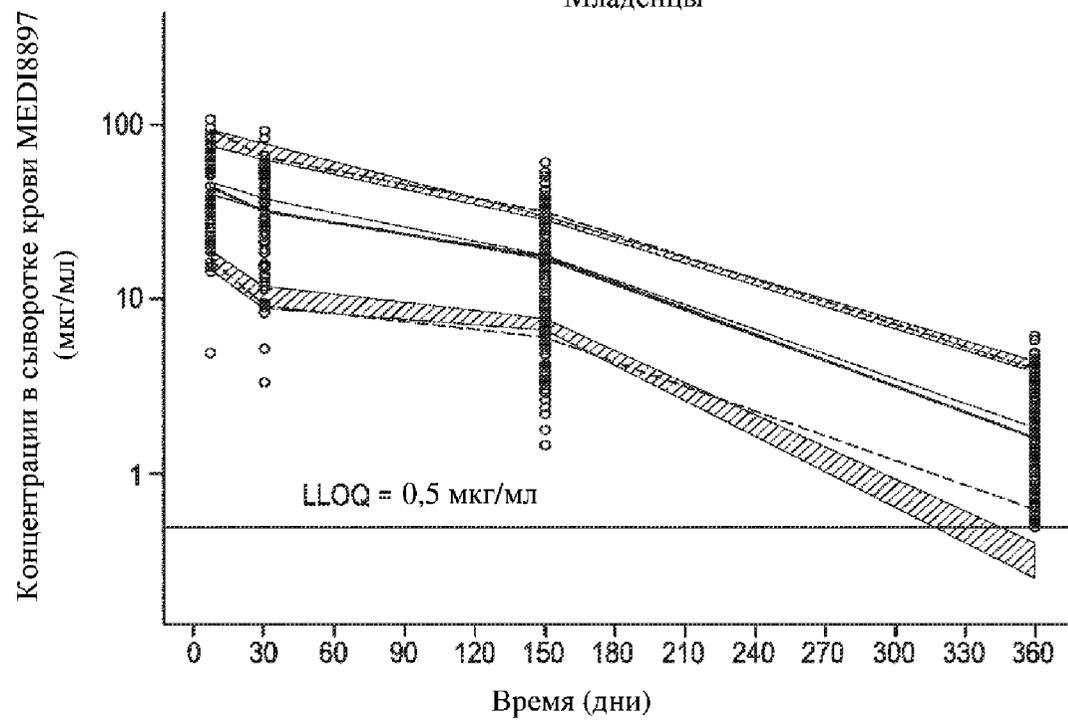


ФИГ. 13С



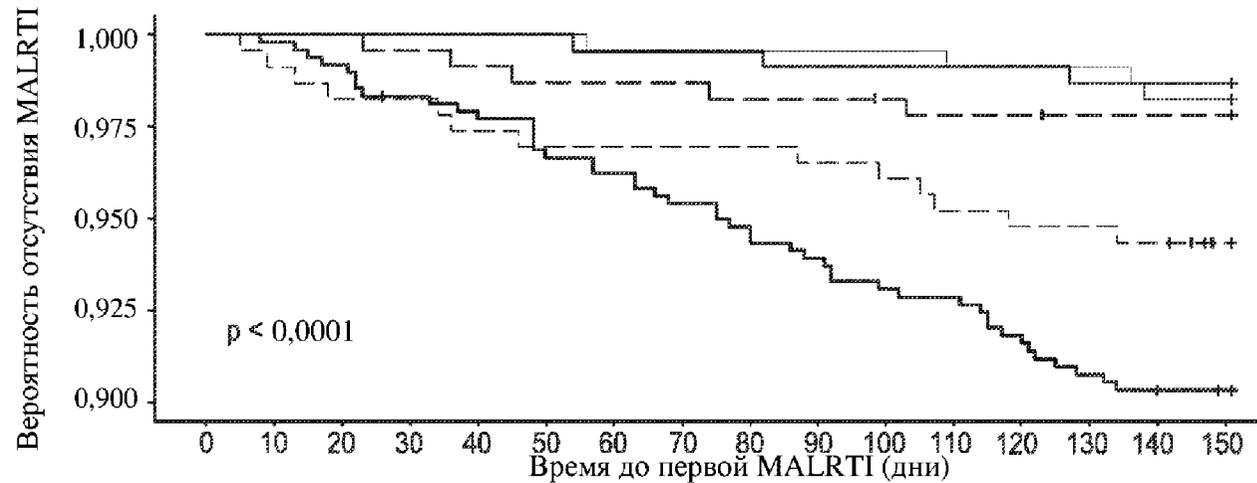
ФИГ. 14

Младенцы



ФИГ. 15;

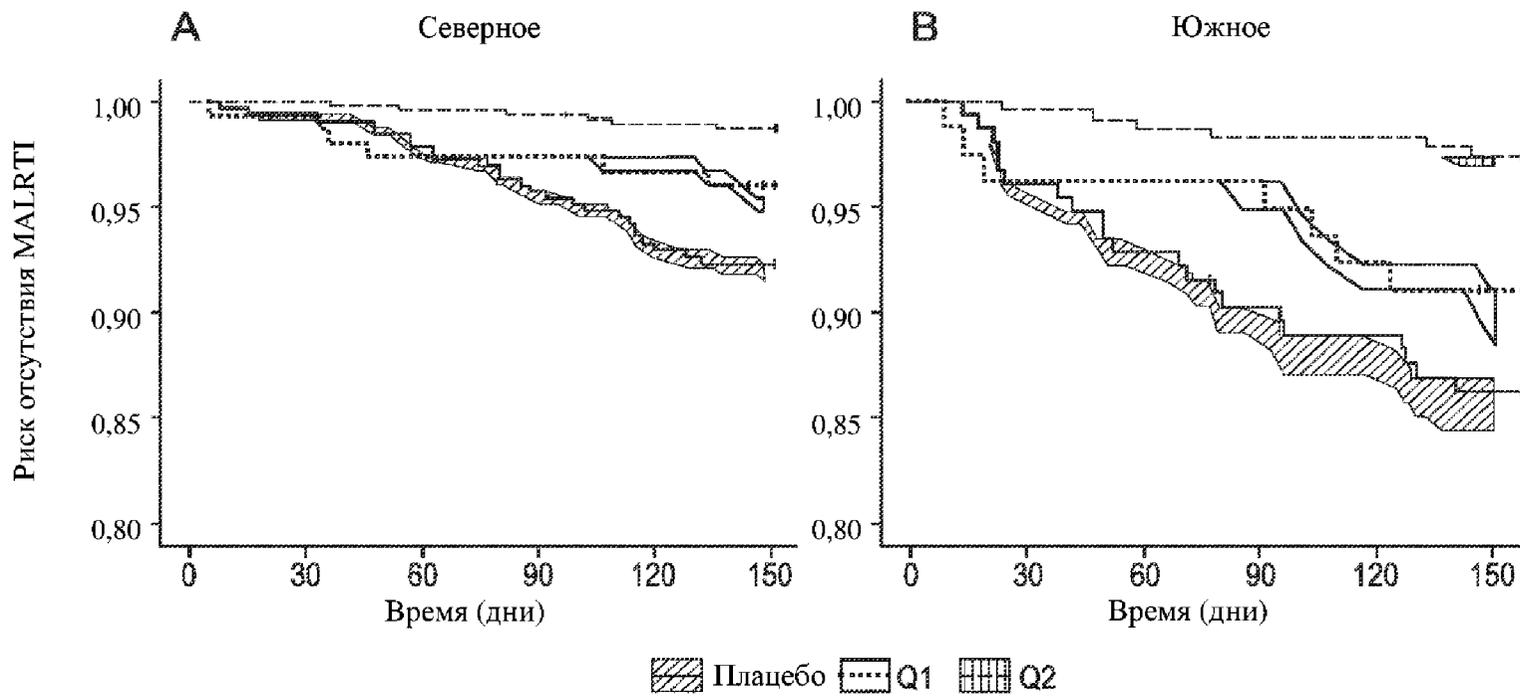
ΔUC (день*мг/мл) — Плацебо — Q1[4,5, 13,4] — Q2[13,4, 18,9] — Q3[18,9, 27,1] — Q4[27,1, 51,2]



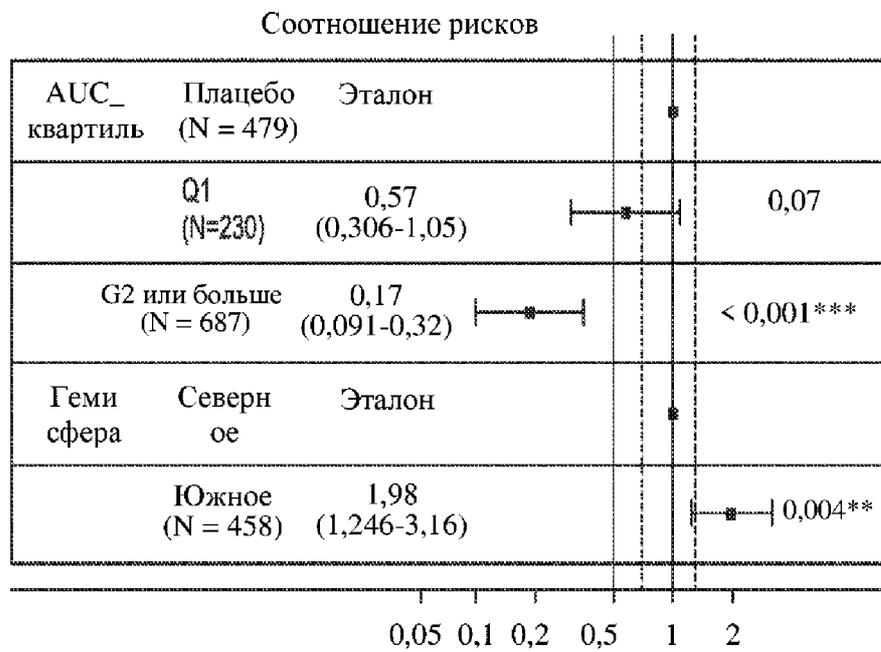
Количество с риском

Плацебо	479	478	475	470	468	463	460	456	451	446	442	441	436	431	429	427
Q1[4,5, 13,4]	230	228	226	226	224	223	223	223	223	222	221	219	218	218	217	213
Q2[13,4, 18,9]	229	229	229	228	227	226	226	226	225	225	224	223	223	222	222	222
Q3[18,9, 27,1]	229	229	229	229	229	229	228	228	228	228	228	227	227	227	225	225
Q4[27,1, 51,2]	229	229	229	229	229	229	228	228	228	227	227	227	227	226	226	226

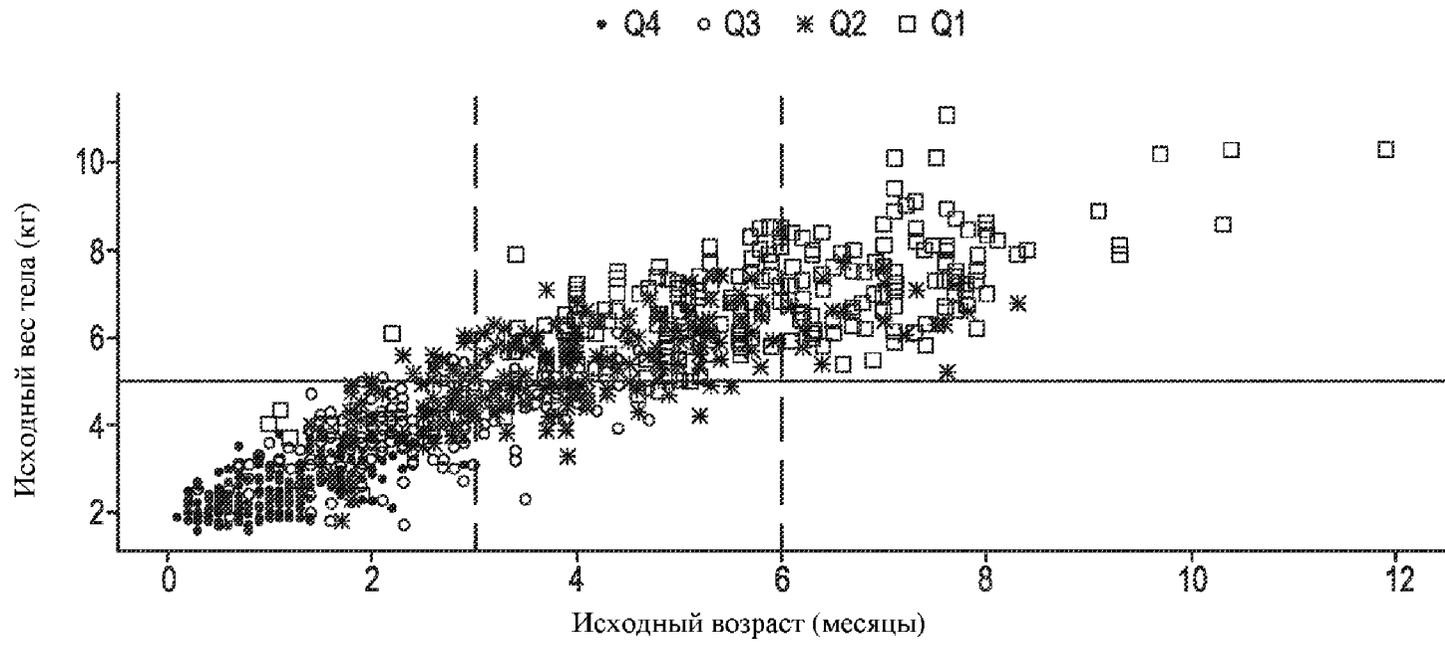
ФИГ. 16



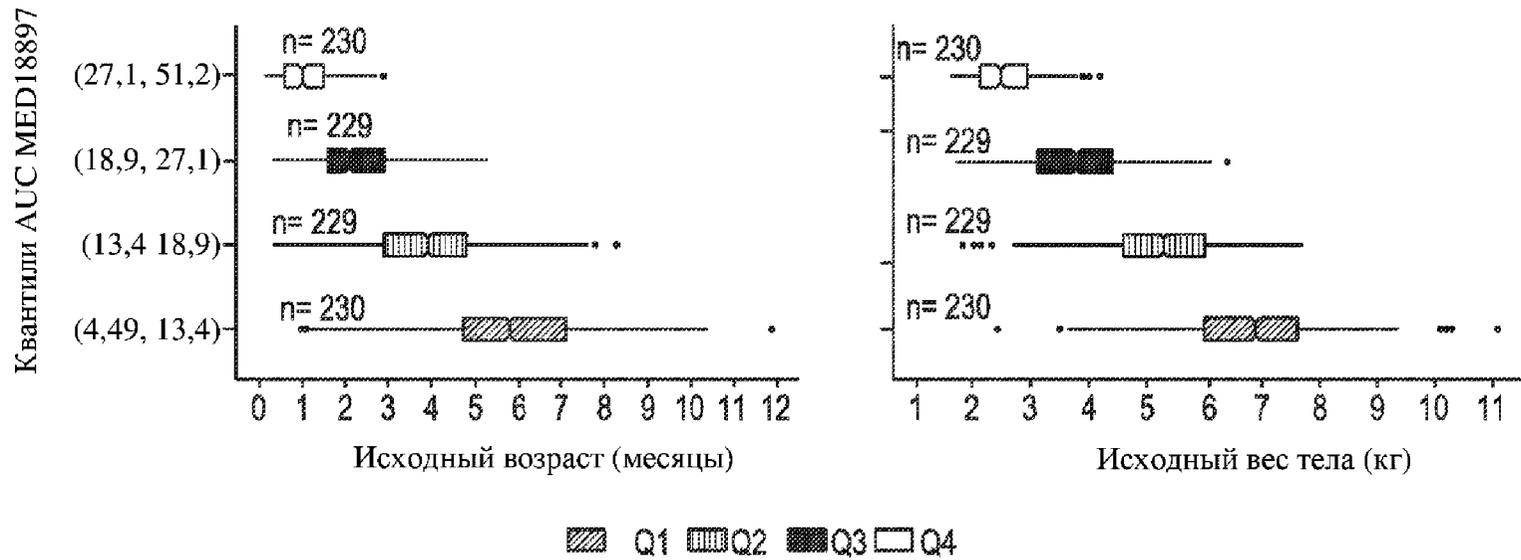
ФИГ. 17



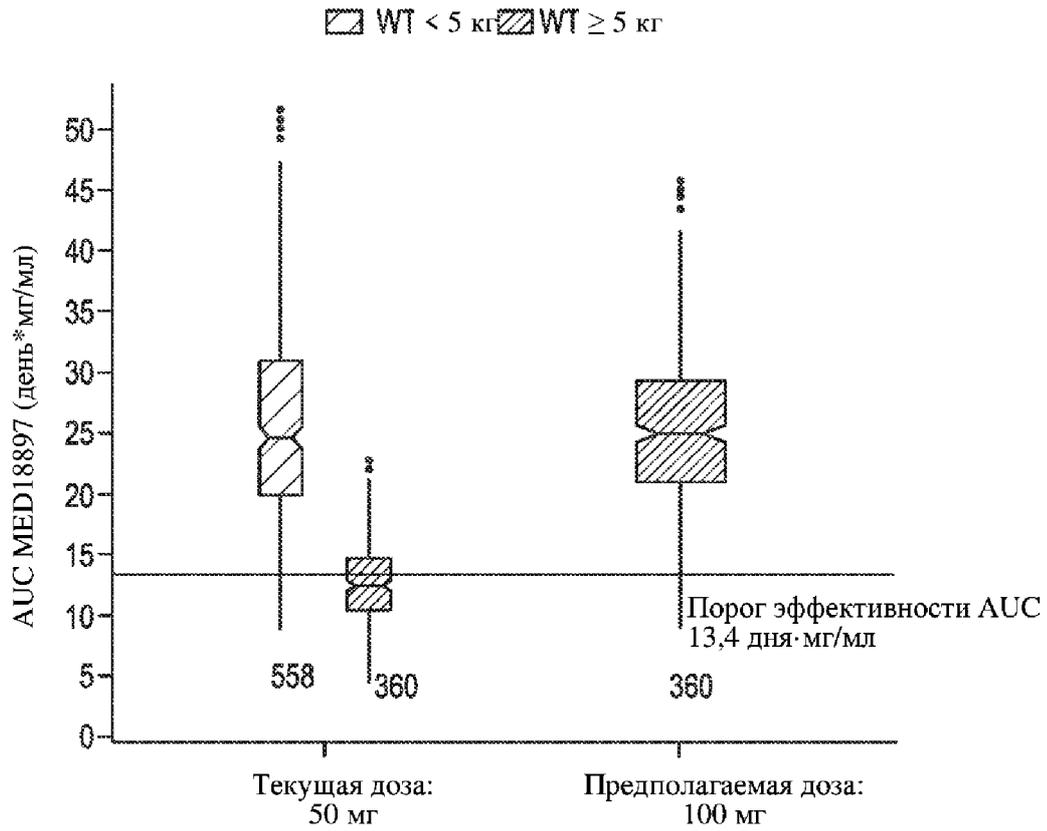
ФИГ. 18



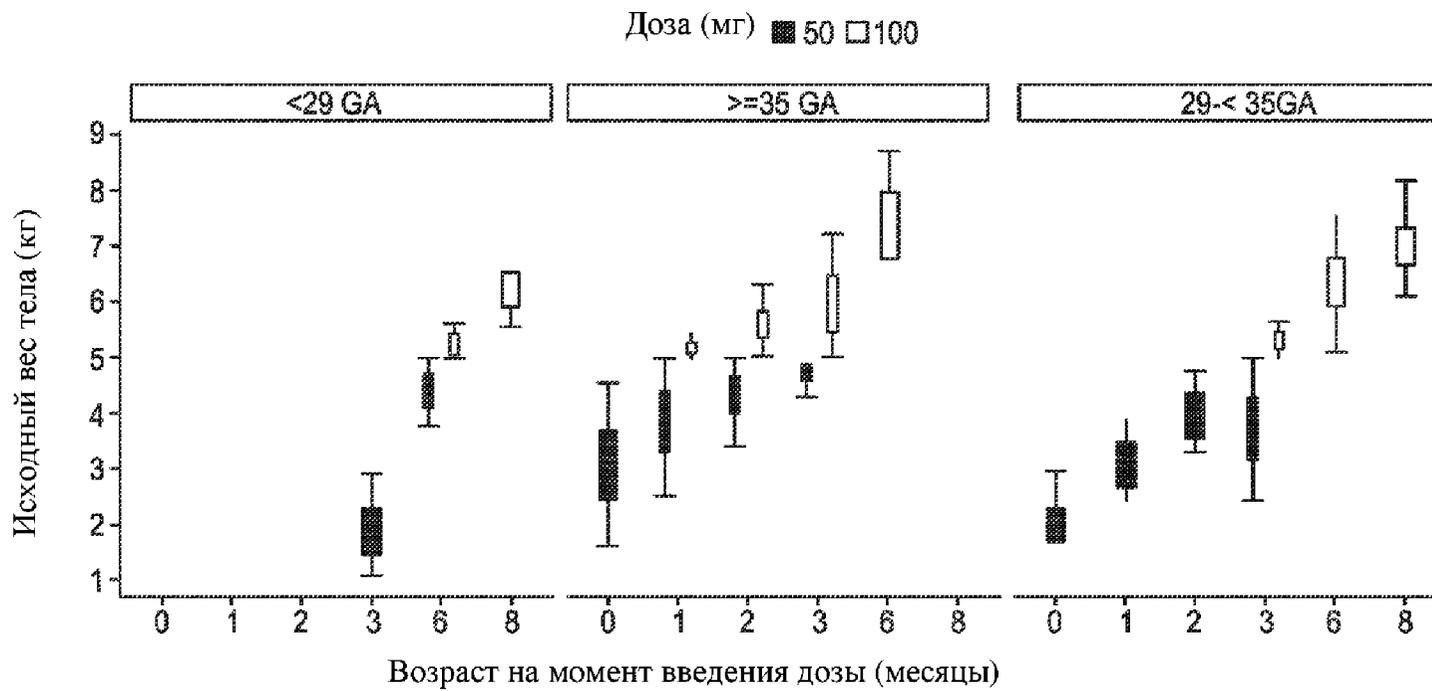
ФИГ. 19



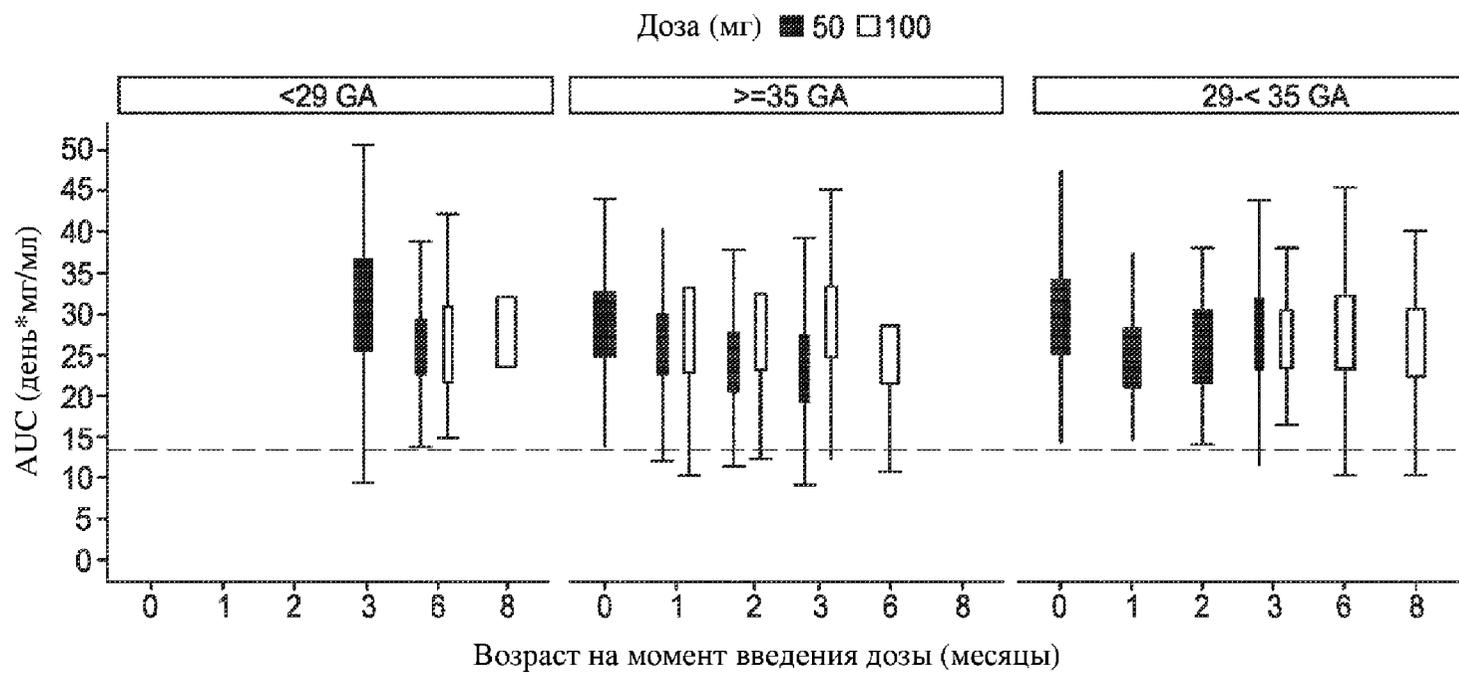
ФИГ. 20



ФИГ. 21

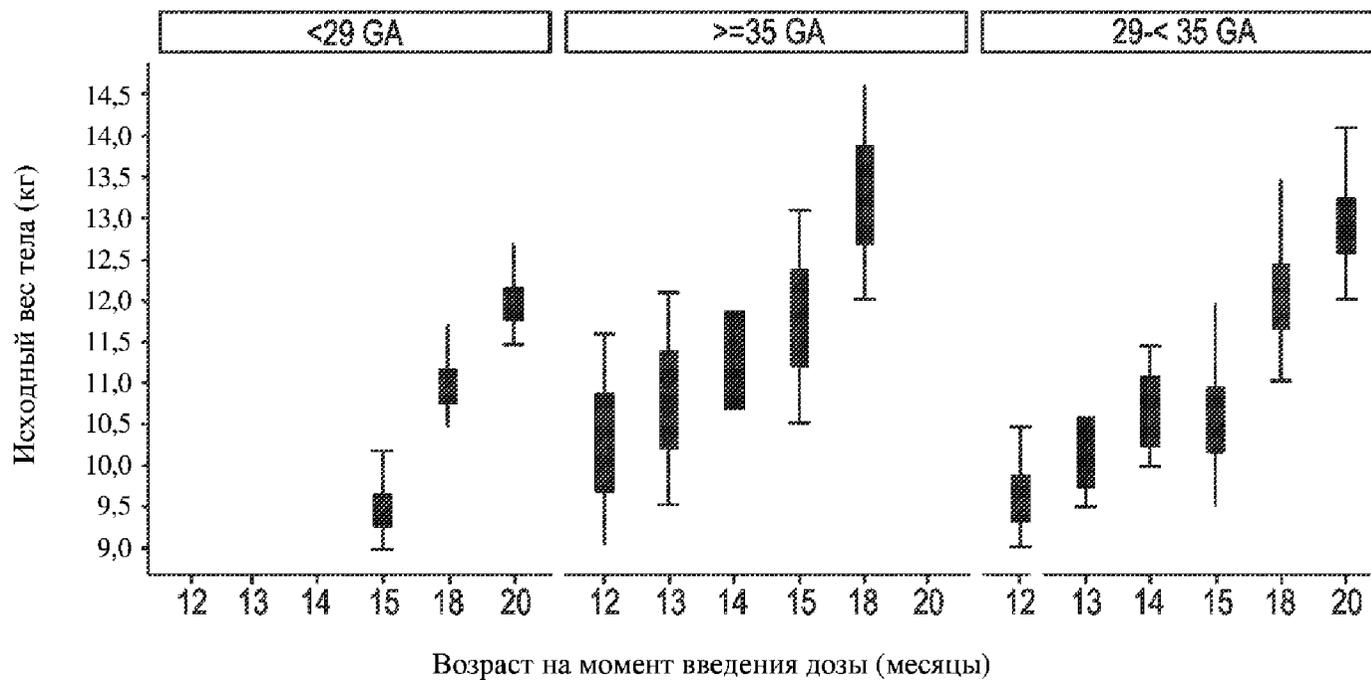


ФИГ. 22

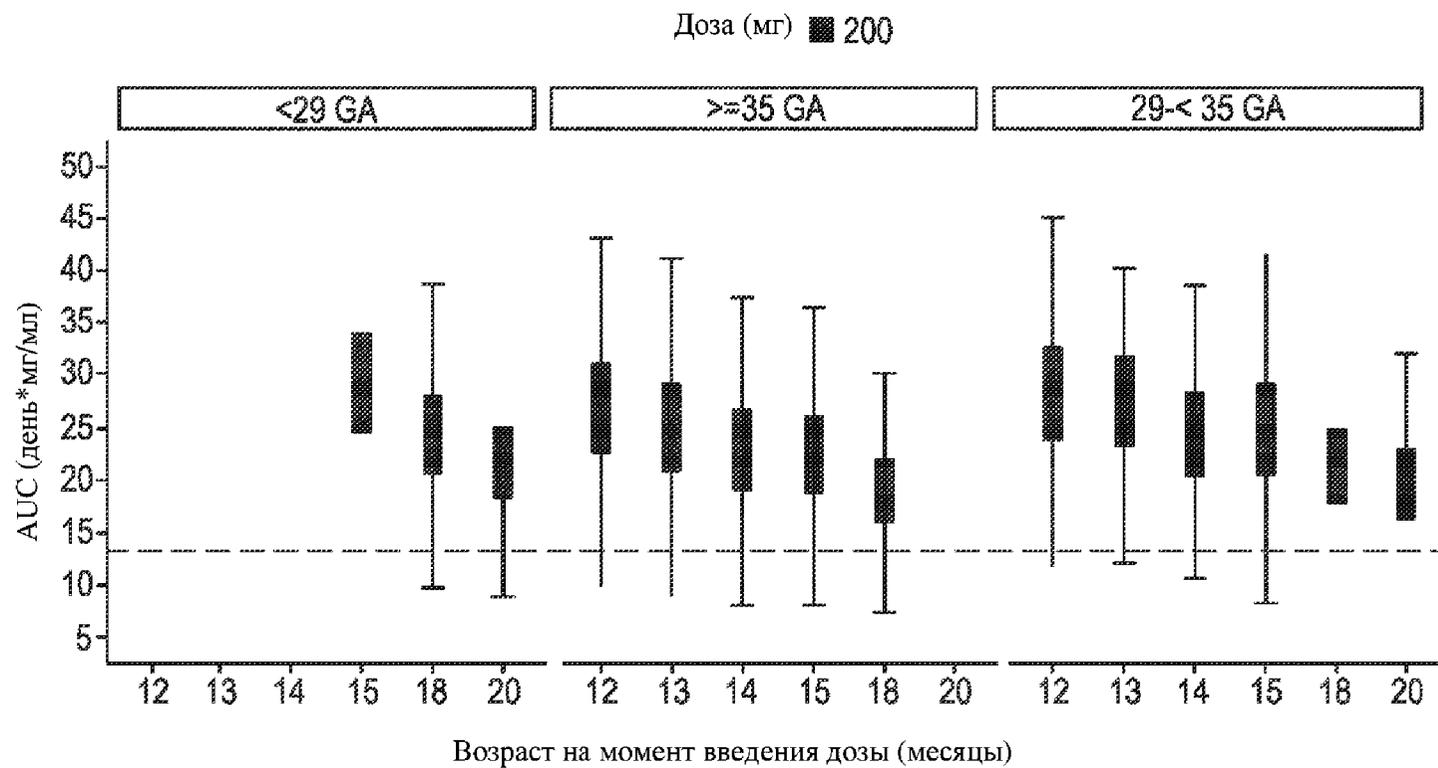


ФИГ. 23

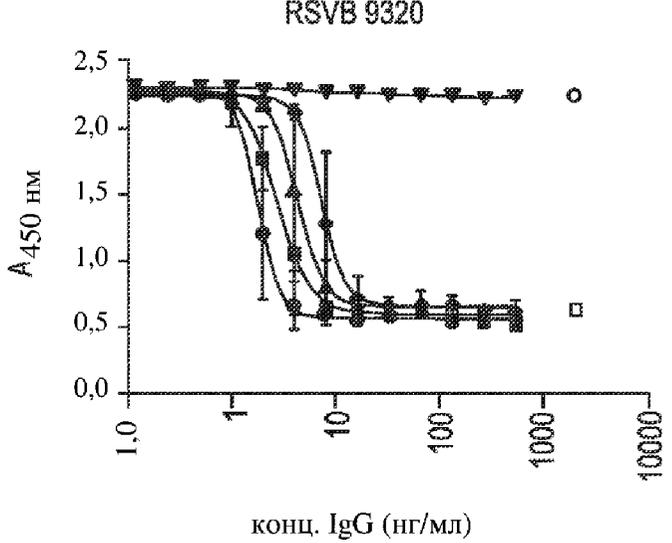
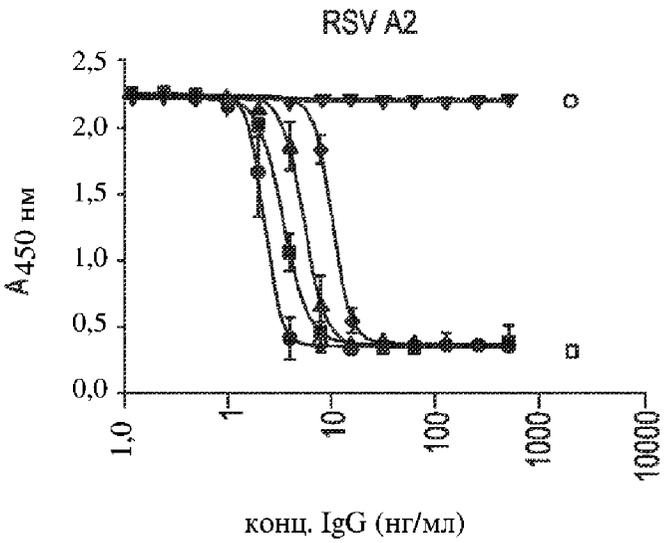
Доза (мг) ■ 200



ФИГ. 24



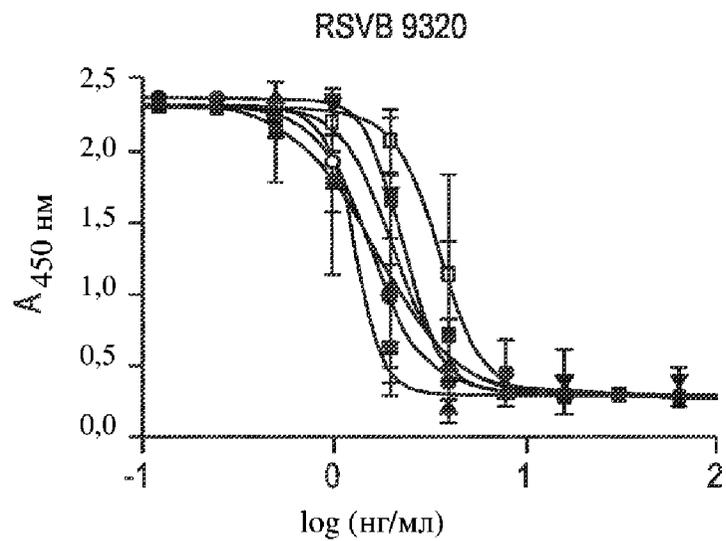
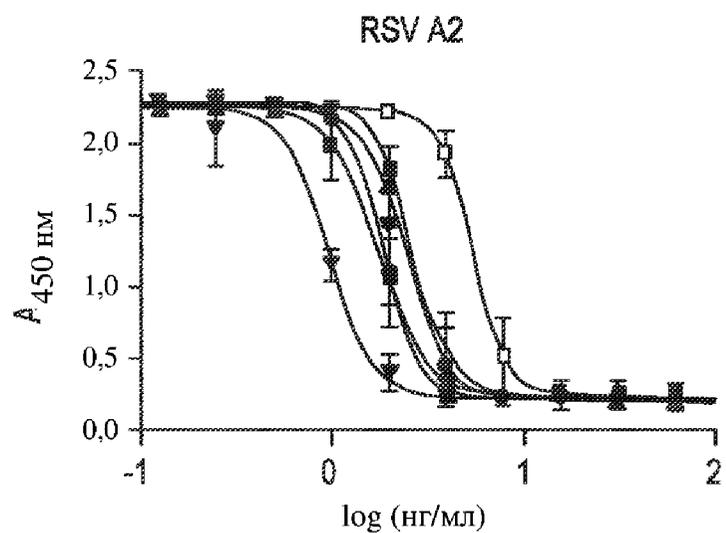
ФИГ. 25



- 1G7
- 1F5
- ▲ 2D10
- ◆ D25
- ▼ 3649 (отрицательный контроль)
- клетки и вирус
- только клетки

- 1G7
- 1F5
- ▲ 2D10
- ◆ D25
- ▼ 3649 (отрицательный контроль)
- клетки и вирус
- только клетки

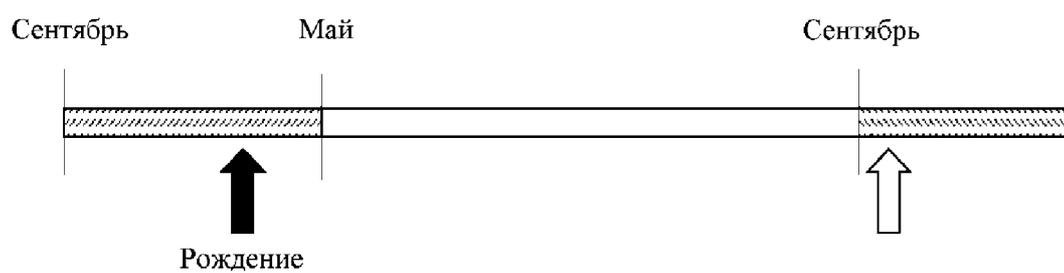
ФИГ. 26



- ◆ 1G7 GLM $IC_{50} = 2,5$ нг/мл
- ◆ B12-1 $IC_{50} = 1,8$ нг/мл
- ◆ E3-5 $IC_{50} = 2,5$ нг/мл
- ◆ E9-2 $IC_{50} = 1,0$ нг/мл
- ◆ 1G7 wt $IC_{50} = 1,8$ нг/мл
- ◆ D25 wt $IC_{50} = 5,5$ нг/мл
- ▼ К + В
- ◆ ТОЛЬКО КЛЕТКИ

- ◆ 1G7 GLM $IC_{50} = 2,3$ нг/мл
- ◆ B12-1 $IC_{50} = 1,6$ нг/мл
- ◆ E3-5 $IC_{50} = 2,0$ нг/мл
- ◆ E9-2 $IC_{50} = 1,3$ нг/мл
- ◆ 1G7 wt $IC_{50} = 1,5$ нг/мл
- ◆ D25 wt $IC_{50} = 3,5$ нг/мл
- ▼ К + В
- ◆ ТОЛЬКО КЛЕТКИ

ФИГ. 27А



ФИГ. 27В

