

# 尼塞韦单抗和帕利珠单抗给药后 RSV 中和抗体水平的变化

**Deidre Wilkins, BSc<sup>a,\*</sup>, Ulrika Wählby Hamrén, PhD<sup>b,\*</sup>, Yue Chang, PhD<sup>c</sup>, Lindsay E. Clegg, PhD<sup>d</sup>, Joseph Domachowski, MD<sup>e</sup>, Janet A. Englund, MD<sup>f</sup>, William J. Muller, MD<sup>g</sup>, Amanda Leach, MRCPCH<sup>h</sup>, Elizabeth J. Kelly, PhD<sup>a</sup>, Tonya Villafana, PhD, MPH<sup>h</sup>**

<sup>a</sup>Translational Medicine, Vaccines & Immune Therapies, BioPharmaceuticals R&D, <sup>b</sup>Biometrics, Vaccines & Immune Therapies, BioPharmaceuticals R&D, <sup>c</sup>Clinical Pharmacology and Quantitative Pharmacology, R&D, and <sup>d</sup>Clinical Development, Vaccines & Immune Therapies, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Gaithersburg, Maryland; <sup>e</sup>Clinical Pharmacology and Quantitative Pharmacology, R&D, AstraZeneca, Gothenburg, Sweden; <sup>f</sup>Department of Pediatrics, State University of New York Upstate Medical University, Syracuse, New York; <sup>g</sup>Department of Pediatrics, Seattle Children's Hospital Research Institute, University of Washington, Seattle, Washington; and <sup>h</sup>Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago and Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

## 缩略语

AU / mL: 每毫升的任意单位 (arbitrary units per milliliter)

CHD: 先天性心脏病 (congenital heart disease)

CI: 置信区间 (confidence interval)

CLD: 早产慢性肺病 (chronic lung disease of prematurity) F protein: 融合蛋白 (fusion protein)

GA: 胎龄 (gestational age)

GMC: 几何平均浓度 (geometric mean concentration)

GMFR: 几何平均倍数增加 (geometric mean fold rise)

LLOQ: 定量下限 (lower limit of quantification)

LRTI: 下呼吸道感染 (lower respiratory tract infection)

mAb: 单克隆抗体 (monoclonal antibody)

nAb: 中和抗体 (neutralizing antibody)



**本研究已知信息:** 单克隆抗体作为预防策略, 已被证明可以通过直接提供抗 RSV 融合蛋白 nAb, 有效预防婴儿重度 RSV 相关下呼吸道疾病。先前的安慰剂对照临床研究显示, 尼塞韦单抗 (nirsevimab) 能够诱导高水平且持久的 nAb。



**本研究新增证据:** 本研究表明, 单剂尼塞韦单抗能够诱导的 RSV nAb 水平约为帕利珠单抗 (palivizumab) 的 10 倍。这种高水平的抗体可在给药后持续存在 1 年, 表明尼塞韦单抗可能在典型的 5 个月 RSV 流行季节之外的时期提供保护。

## 摘要

**背景** 尼塞韦单抗 (nirsevimab) 是一种新批准的、延长半衰期的抗呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 融合蛋白 (F 蛋白) 单克隆抗体, 与之前的标准药物帕利珠单抗 (palivizumab) 相比, 其中和抗体 (neutralizing antibody, nAb) 水平的数据尚缺乏。

**方法** MEDLEY 是一项随机的帕利珠单抗 (palivizumab) 对照的 2 / 3 期研究, 研究尼塞韦单抗在 2 个 RSV 季节 (季节 1 和 2) 中的作用, 对象为早产儿 (GA ≤ 35 周, 仅在季节 1 给药) 以及患有先天性心脏病或早产相关慢性肺病的婴儿 (在季节 1 和 2 均给药)。参与者被随机分为 2 组: 一组接受单剂尼塞韦单抗后每月注射 4 次安慰剂, 另一组每月注射 1 次帕利珠单抗共 5 次。在基线 (给药前) 以及第 31、151、361 天收集参与者血清样本, 检测抗 RSV F 蛋白血清学 [即融合前 (pre-F) 和融合后 (post-F) 抗体水平]、尼塞韦单抗和帕利珠单抗的血清浓度, 以及 RSV nAb 水平。

**结果** 血清学数据在季节 1 和 2 中相似。尼塞韦单抗主要诱导产生 pre-F 抗体, 而帕利珠单抗则同时诱导产生 pre-F 和 post-F 抗体。尼塞韦单抗和帕利珠单抗的血清浓度与 nAb 水平在 2 个季节中均高度相关。季节 1 中, 尼塞韦单抗组的 nAb 水平在第 31 天达到峰值, 并逐渐下降, 但在第 361 天时仍比基线水平高出 17 倍。帕利珠单抗组的 nAb 水平随着每月给药逐步增加, 直

PK: 药代动力学 (pharmacokinetics)

Pre-F: 呼吸道合胞病毒融合蛋白的融合前构象 (prefusion conformation of the respiratory syncytial virus fusion protein)

Post-F: 呼吸道合胞病毒融合蛋白的融合后构象 (postfusion conformation of the respiratory syncytial virus fusion protein)

RSV: 呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus)

至第 151 天。季节 2 中 nAb 水平的变化趋势与季节 1 类似。在 2 个季节中, 尼塞韦单抗组的 nAb 水平始终比帕利珠单抗组高出约 10 倍。

**结论** 与帕利珠单抗相比, 尼塞韦单抗能够诱导约高 10 倍且更持久的 RSV nAb 水平。

**呼**吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 是全球范围内导致 24 月龄及以下婴幼儿下呼吸道感染 (lower respiratory tract infection, LRTI) 的主要病因<sup>[1-4]</sup>。20 世纪 90 年代初, 针对重症 RSV 下呼吸道疾病的高风险婴儿开展 RSV 中和抗体 (neutralizing antibody, nAb) (即 RSV 静脉注射免疫球蛋白) 预防性给药被证明是一种有效的疾病预防策略<sup>[5]</sup>。由于 RSV 融合蛋白 (F 蛋白) 在宿主细胞入侵过程中起着关键作用, 因此成为开发预防性单克隆抗体 (monoclonal antibody, mAb) 的重要靶点<sup>[6-8]</sup>。

帕利珠单抗 (palivizumab) 是一种人源化 mAb, 针对 RSV F 蛋白在融合前 (pre-F) 和融合后 (post-F) 构象中的抗原位点 II 表位<sup>[6, 9]</sup>。在超过 25 年的临床应用历史中, 帕利珠单抗已被证明对 RSV 重症高危儿科群体, 如早产儿胎龄 (gestational age, GA)  $\leq$  35 周以及 (或) 患有先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 或早产慢性肺病 (chronic lung disease of prematurity, CLD) 的婴儿, 具有良好的保护效果<sup>[10]</sup>。然而, 由于婴儿 RSV 疾病负担较重<sup>[11]</sup>, 加之帕利珠单抗需要每月注射<sup>[9]</sup>, 以及当地的美国政策限制其用于极早产儿 (GA  $\leq$  29 周)<sup>[12]</sup>, 这些都促进了尼塞韦单抗 (Nirsevimab) 的研发。尼塞韦单抗是一种高效的人源化抗 RSV F 蛋白 mAb, 具有较长的半衰期 (约 71 d)<sup>[13]</sup>, 一次肌肉注射即可为整个 5 个月的 RSV 季节提供保护<sup>[13, 14]</sup>。尼塞韦单抗以 RSV 融合前独特抗原位点  $\emptyset$  的高度保守表位为靶点, 阻止病毒进入宿

主细胞<sup>[15-16]</sup>。在健康足月和早产儿中进行的随机安慰剂对照试验中, 尼塞韦单抗显示出持续的高保护效果<sup>[17-19]</sup>。在关键的 2b 期 (GA  $\geq$  29 周  $\sim$   $<$  35 周; NCT02878330) 和 3 期 MELODY (GA  $\geq$  35 周; NCT03979313) 试验的汇总分析中, 在给药后  $\geq$  150 d 观察到尼塞韦单抗对医疗关注的 RSV LRTI 的保护率为 79.5% [95% 置信区间 (confidence interval CI): 65.9  $\sim$  87.7], 对 RSV LRTI 住院的保护率为 77.3% (95% CI: 50.3  $\sim$  89.7)<sup>[20]</sup>。在 3b 期 HARMONIE 试验 (NCT05437510) 中, 尼塞韦单抗显示出对这些人群中 RSV LRTI 住院的保护率为 83.2% (95% CI: 67.8  $\sim$  92.0)<sup>[21]</sup>。

2 / 3 期随机的帕利珠单抗对照 MEDLEY 试验评估了尼塞韦单抗的安全性和药代动力学 (pharmacokinetics, PK), 其中尼塞韦单抗显示出与帕利珠单抗相似的安全性<sup>[22, 23]</sup>, 与安慰剂对照的尼塞韦单抗试验结果一致<sup>[13, 24]</sup>。MEDLEY 试验以及 2b 期和 MELODY 试验的 PK 数据支持将其有效性外推至极早产儿和 (或) 患有 CHD / CLD 的婴儿<sup>[20, 22]</sup>, 并为 2023 年 7 月尼塞韦单抗在美国获批提供了依据, 其适应证包括预防在 RSV 季节出生或进入第 1 个 RSV 季节的新生儿和婴儿, 以及在第 2 个 RSV 季节仍易患严重 RSV 疾病的 24 月龄及以下儿童<sup>[25, 26]</sup>。尽管在临床前研究中, 尼塞韦单抗及其他抗位点  $\emptyset$  抗体显示出较帕利珠单抗更高的中和效能<sup>[14, 27-29]</sup>, 但所诱导的 nAb 水平的临床数据尚未有所报告。本次 MEDLEY 试验的预设探索性分析旨在分析与尼塞韦单抗和帕利珠单抗相

关的 RSV nAb 的效力及持久性。

## 方 法

### 研究设计与参与者

MEDLEY 试验的方法已有报道<sup>[23]</sup>。试验根据赫尔辛基宣言 (Declaration of Helsinki) 和国际协调会良好临床实践指南 (International Council for Harmonization Good Clinical Practice guidelines) 原则进行。所有研究中心均获得伦理审查委员会的批准, 并在纳入每一例婴儿前, 获得书面知情同意书。

参与者招募时间为 2019 年 5 月 21 日至 2021 年 4 月 28 日<sup>[30]</sup>。符合当地或国家政策有条件接受帕利珠单抗的婴儿 (在其首个 RSV 季节期间或之前出生) 被纳入以下 2 个队列: 早产儿 (GA  $\leq$  35 周) 以及 GA 不限的患有 CHD/ CLD 的婴儿。试验被分为 2 个 RSV 季节 (季节 1 和季节 2) 进行评估, 根据帕利珠单抗使用指南, 仅 CHD / CLD 队列参与者进入季节 2。第 1 季<sup>[23]</sup> 和第 2 季<sup>[22]</sup> 参与者的基线特征此前已经发布。

在季节 1 之前, 参与者按 2: 1 的比例随机分配至以下 2 种方案: 单次尼塞韦单抗肌肉注射 (按体重分组: 体重  $<$  5 kg 为 50 mg,  $\geq$  5 kg 为 100 mg), 随后每月注射 4 次安慰剂; 或每月注射帕利珠单抗 5 次 (每剂按 15 mg / kg 体重)。季节 1 中接受尼塞韦单抗的参与者在季节 2 中接受 1 次 200 mg 尼塞韦单抗注射, 随后每月注射 4 次安慰剂 (尼塞韦单抗 / 尼塞韦单抗组)。季节 1 中接受帕利珠单抗的参与者在季节 2 随机重新分配 1: 1 转换为尼塞韦单抗和安慰剂方案 (帕利珠单抗 / 尼塞韦单抗组); 或继续每月注射 5 次帕利珠单抗 (帕利珠单抗 / 帕利珠单抗组)。研究干预分别第 1 (基线)、31、61、91 和 121 天进行, 参与者被随访至第 361 天 (即首次干预后 360 d)<sup>[23]</sup>。

在每个季节的基线或注射前以及第 31 (仅非欧盟参与者)、151 和 361 天采集血清样本。样本存储于  $-80 \pm 10^{\circ}$  C 环境中。

### 多重 RSV 血清学免疫球蛋白分析

通过已验证的多重 RSV 血清学分析法, 评估 pre-F 和 post-F 抗体水平<sup>[31, 32]</sup>。参与者血清样本、质量控制血清样本以及血清参考校准曲线均被加入 96 孔多重定制 RSV 血清学 SECTOR 板 (涂有 RSV pre-F 和 post-F 抗原), 以促进免疫复合物的形成。随后, 使用标记有 SULFO-TAG 的单克隆抗人免疫球蛋白抗体 (Meso Scale Discovery, Rockville, MD; lot no. W0019421-20191211-WTK) 结合抗体, 并通过 Meso Scale Discovery SECTOR S600 板读取电化学发光信号 (以相对光单位表示)。通过从一系列稀释的混合血清参考标准中生成的标准曲线, 插值出测试样本抗体浓度。抗体水平的浓度单位为每毫升任意单位 (arbitrary units per milliliter, AU / mL)。pre-F 抗体的定量下限 (lower limit of quantification, LLOQ) 为 62 AU / mL, post-F 抗体的 LLOQ 为 41 AU / mL。在季节 1 基线 (注射前) 测得的 pre-F 或 post-F 抗体均被推测为母体抗体。

### 药代动力学分析

尼塞韦单抗的血清浓度通过已验证的比色酶联免疫吸附法 (AstraZeneca, Gaithersburg, MD) 测定; 帕利珠单抗的血清浓度通过电化学发光分析法 (AstraZeneca, Gaithersburg, MD) 测定。尼塞韦单抗的 LLOQ 为 0.5 mg / mL<sup>[33]</sup>, 帕利珠单抗的 LLOQ 为 10 mg / mL<sup>[34]</sup>。

### RSV 微中和分析

使用荧光斑点微中和分析法评估 RSV nAb 水平。根据之前的分析方法<sup>[32, 35]</sup>, 热灭活的血清样本与已知量的重组 RSV A (表达绿色荧光蛋白; Aragen BioSciences, Hyderabad, India; lot no. PC-071-014) 进行预孵育, 并在 Vero 细胞中共同孵育 22 ~ 24 h。病毒感染水平通过计数绿色荧光蛋白阳性细胞 (荧光斑点单位) 确定。通过与血清参考标准曲线插值, 确定 nAb 浓度, 该曲线校正至世界卫生组织首个 RSV 抗血清国际标准 [国家生物标准与控制研究所 (National Institute for Biological Standards and Control); 代码: 16 / 284], 单位为 IU / mL<sup>[36]</sup>。LLOQ 为 50 IU / mL。

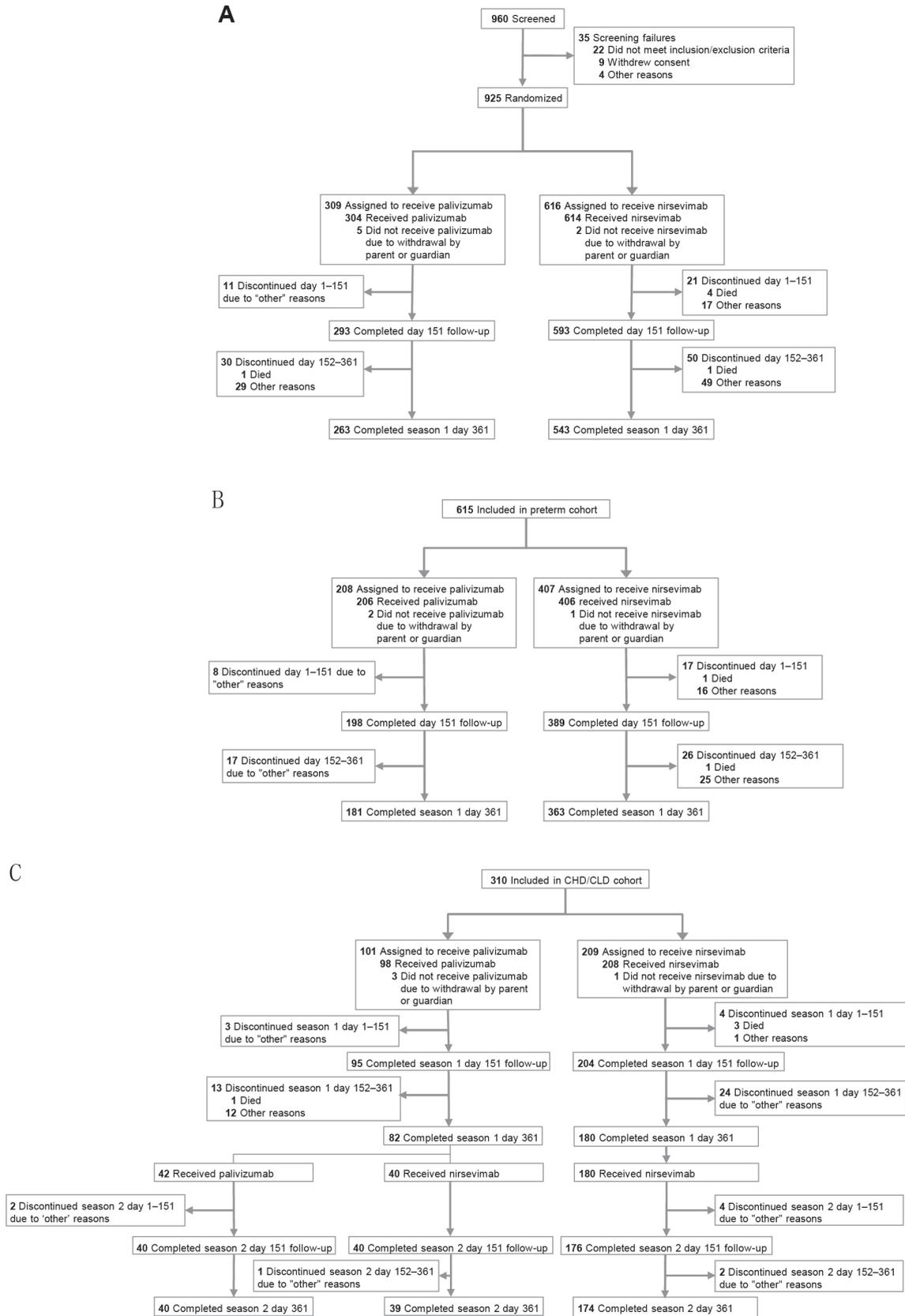


图 1 MEDLEY 试验 CONSORT 流程图。(A) 整体季节 1 人群；(B) 早产队列；(C) CHD / CLD 队列。数据库锁定日期：2023 年 2 月 22 日。

## 帕利珠单抗人群药代动力学模型预测中和抗体水平

结合 MEDLEY 试验参与者的体重、矫正胎龄 (GA 和出生后年龄的总和) 以及给药信息, 使用帕利珠单抗人群药代动力学模型<sup>[37]</sup> 用于预测在每月 1 次、共 5 次注射后第 361 天时的完整 nAb 时间曲线。转换因子为 7 046 IU / mL = 1 mg / mL。

## 统计分析

对于低于 LLOQ 的血清学、药代动力学和中和抗体测量值, 分析中使用各方法 LLOQ 的一半进行计算。几何平均浓度 (geometric mean concentration, GMC)、几何平均倍数增加 (geometric mean fold rises, GMFR) 及相应的 95% CI, 在每个预定时间点对所有抗 RSV pre-F、post-F 和 nAb 的水平进行分析。GMC 和 GMFR 的 CI 是在假设参与者的抗体效价或倍数增加值呈对数正态分布的基础上进行计算。通过比较对数

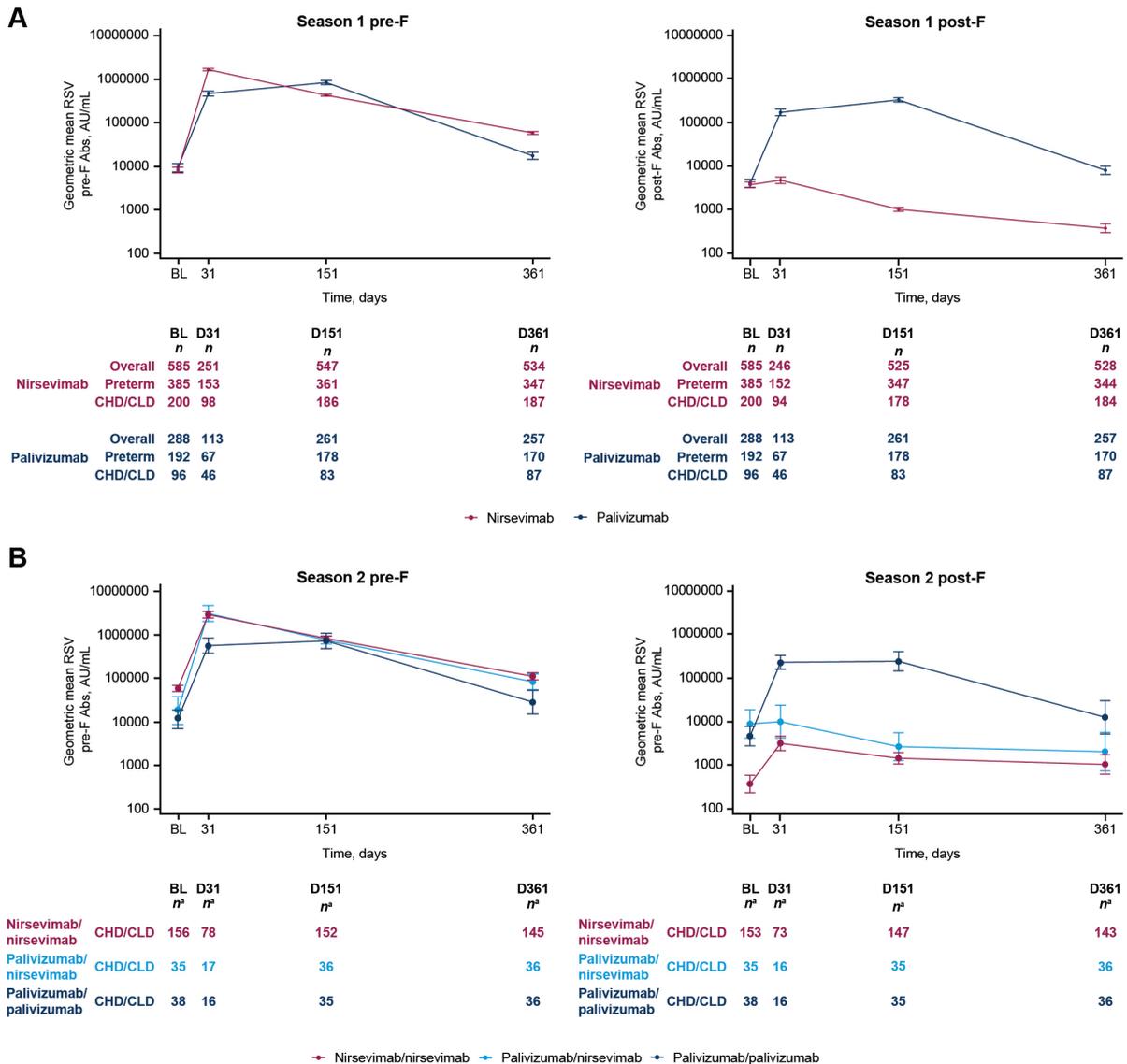


图 2 MEDLEY 试验参与者的抗 RSV F 蛋白 pre-F 和 post-F 抗体汇总 (按实际治疗人群)。数据显示为 GMC, 误差条表示 95% CI。“n”代表在每个时间点有抗 RSV F 蛋白 pre-F 和 post-F 抗体数据的参与者人数。第 2 季节中怀疑给药错误的参与者被排除在分析之外。BL: 基线; DX: 第 X 天。

表 1 MEDLEY 研究参与者抗 RSV pre-F 和 post-F 抗体 GMFR 汇总 (按实际治疗人群)

随访	汇总 计量	季节 1 (早产儿和 CHD/CLD 队列)						季节 2 (CHD/CLD 队列)		
		帕利珠单抗			尼塞韦单抗			帕利珠单抗 / 帕利珠单抗	帕利珠单抗 / 尼塞韦单抗	尼塞韦单抗 / 尼塞韦单抗
		早产儿	CHD/CLD	总计	早产儿	CHD/CLD	总计	CHD/CLD	CHD/CLD	CHD/CLD
		(n = 206)	(n = 98)	(n = 304)	(n = 406)	(n = 208)	(n = 614)	(n = 42)	(n = 40)	(n = 180)
第 31 天 <sup>a</sup>	<i>n</i>	64	45	109	142	97	239	15	9	35
	GMFR	6	8	7	263	474	334	14	303	611
	(95% CI)	(4 ~ 9)	(6 ~ 11)	(5 ~ 9)	(207 ~ 334)	(384 ~ 585)	(282 ~ 395)	(7 ~ 26)	(120 ~ 767)	(366 ~ 1 021)
	GMFR 比率 (95% CI)	—	—	—	41 (27 ~ 63)	60 (41 ~ 89)	48 (35 ~ 65)	—	22 (8 ~ 63)	45 (19 ~ 108)
第 151 天	<i>n</i>	168	82	250	345	181	526	34	35	143
	GMFR	9	14	11	98	158	116	13	180	245
	(95% CI)	(7 ~ 12)	(11 ~ 19)	(9 ~ 13)	(84 ~ 114)	(131 ~ 190)	(103 ~ 130)	(7 ~ 24)	(123 ~ 265)	(201 ~ 300)
	GMFR 比率 (95% CI)	—	—	—	11 (8 ~ 14)	11 (8 ~ 15)	11 (9 ~ 13)	—	14 (7 ~ 29)	19 (12 ~ 32)
第 361 天	<i>n</i>	160	84	244	322	176	498	35	33	140
	GMFR	1	1	1	15	21	17	2	25	38
	(95% CI)	(0 ~ 1)	(1 ~ 1)	(1 ~ 1)	(13 ~ 18)	(17 ~ 26)	(15 ~ 19)	(1 ~ 3)	(15 ~ 39)	(31 ~ 48)
	GMFR 比率 (95% CI)	—	—	—	27 (20 ~ 37)	23 (15 ~ 34)	26 (20 ~ 33)	—	15 (6 ~ 35)	23 (13 ~ 41)

GMFR 汇总中仅包括在季节 1 基线和季节 2 基线后均有结果的参与者。季节 2 基线后就诊的倍数增加是相对于季节 1 基线计算的。GMFR 的 95% CI 是在假设参与者倍数增加值呈对数正态分布的基础上。GMFR 比率是在季节 1 分别对早产队列、CHD/CLD 队列和总体队列中尼塞韦单抗相对于帕利珠单抗进行计算；在季节 2 中，对帕利珠单抗 / 尼塞韦单抗组和尼塞韦单抗 / 尼塞韦单抗组相较于帕利珠单抗 / 帕利珠单抗组进行计算。

<sup>a</sup> 仅限非欧盟参与者。

转换后的尼塞韦单抗或帕利珠单抗浓度和对数转换后的 RSV nAb 水平，计算抗 RSV F 蛋白 mAb 与 nAb 的 Pearson 相关系数。低于 LLOQ 的抗 RSV mAb 数据未纳入计算。

## 结 果

### 研究人群

在季节 1 中，共有 925 例婴儿随机分配接受尼塞韦单抗 (*n* = 616) 或帕利珠单抗 (*n* = 309) 注射。其中，88.4% (543 / 614) 的尼塞韦单抗注射者和 86.5% (263 / 304) 的帕利珠单抗注射者完成了季节 1 的第 361 天随访 [图 1A (总体参与者)，图 1B (早产队列)，

图 1C (CHD / CLD 队列)]。其中，84.5% (262 / 310) 的 CHD / CLD 队列参与者继续进入季节 2，其中 180 例为尼塞韦单抗 / 尼塞韦单抗组，40 例为帕利珠单抗 / 尼塞韦单抗组，42 例为帕利珠单抗 / 帕利珠单抗组。16 例接受尼塞韦单抗的参与者 (13 例尼塞韦单抗 / 尼塞韦单抗组；3 例帕利珠单抗 / 尼塞韦单抗组) 的血清浓度时间曲线与尼塞韦单抗给药方案不符。因此，这些参与者的季节 2 血清学、PK 和 nAb 数据被排除。在 3 个研究组中，至少 95% 的参与者完成了季节 2 的第 361 天随访。

### 抗 RSV F 蛋白血清学

对抗 RSV F 蛋白血清学的趋势进行分析，探索

尼塞韦单抗与抗原位点 0、帕利珠单抗与抗原位点 II 的结合，如何影响给药后 pre-F 和 post-F 抗体水平，并评估从季节 1 接受帕利珠单抗转为季节 2 接受尼塞韦单抗后抗体水平的变化。尼塞韦单抗注射者的 pre-F 抗体水平在首次注射后第 31 天达到峰值，此后在季节 1 中逐渐下降，但在第 361 天时仍比基线水平高出 7 倍 [GMFR (95% CI): 7 (6 ~ 9)]; 图 2A、表 1、补充表 3]。相比之下，帕利珠单抗注射者在第 31 天的 pre-F 抗体水平较低，但随着重复剂量累积至第 151 天超过尼塞韦单抗注射者，随后在第 361 天再次

降至尼塞韦单抗注射者之下。正如预期，尼塞韦单抗注射者在季节 1 后所有用药时间点的 post-F 抗体水平均低于帕利珠单抗注射者 (图 2A、补充表 3)。注射后的血清学数据在 2 种方案的季节 1 队列中相似 (补充表 3)。

总体来看，血清学数据在各研究季节相似。在季节 2 基线后的所有时间点，尼塞韦单抗 / 尼塞韦单抗组与帕利珠单抗 / 尼塞韦单抗组的 pre-F 抗体水平相似，而帕利珠单抗 / 帕利珠单抗组的 pre-F 抗体水平则显示出与季节 1 相似的轨迹 (图 2B，补充表

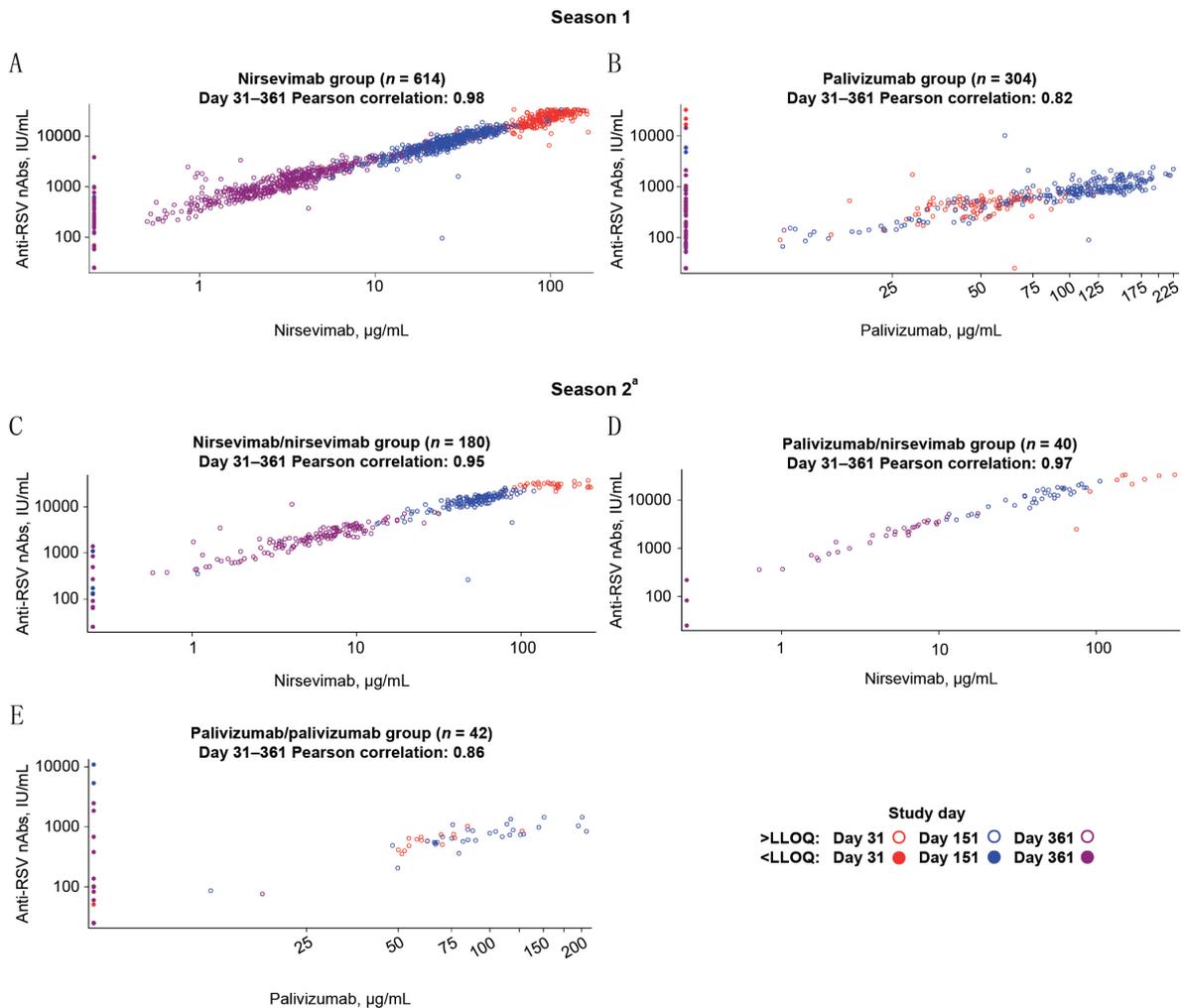
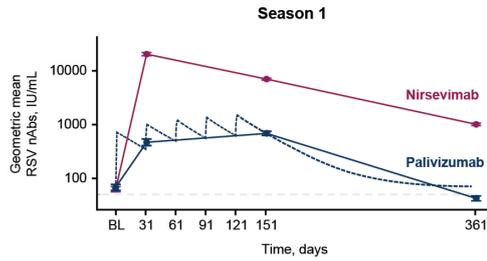


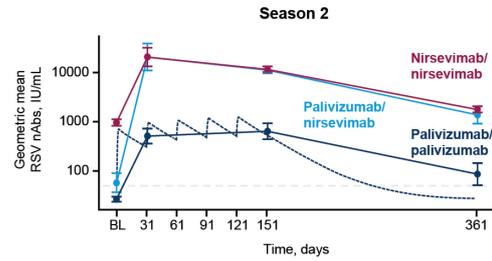
图 3 MEDLEY 研究的抗 RSV F 蛋白 mAb 血清浓度与抗 RSV nAb 水平的关系。“n”代表在季节 1 和季节 2 开始时分别接受尼塞韦单抗或帕利珠单抗的参与者人数。并非所有时间点都有所有参与者的数据。<sup>a</sup>第 2 季节中怀疑给药错误的参与者被排除在分析之外。对于报告低于 LLOQ (尼塞韦单抗为 0.5 mg / mL, 帕利珠单抗为 10 mg / mL)<sup>[32]</sup> 的抗 RSV mAb 血清浓度，计算中使用 LLOQ 的一半。低于 LLOQ 的抗 RSV mAb 浓度未纳入 Pearson 相关性的计算。

A



	BL	D31	D151	D361
	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>
Overall	585	246	549	520
Nirsevimab	385	148	362	340
CHD/CLD	200	98	187	180
Overall	289	114	261	255
Palivizumab	193	68	178	169
CHD/CLD	96	46	83	86

B



	BL	D31	D151	D361
	<i>n</i> <sup>a</sup>	<i>n</i> <sup>a</sup>	<i>n</i> <sup>a</sup>	<i>n</i> <sup>a</sup>
Nirsevimab/nirsevimab	150	35	149	145
Palivizumab/nirsevimab	35	9	36	34
Palivizumab/palivizumab	37	16	35	35

--- PopPK-predicted palivizumab RSV nAb level<sup>b</sup>    - - - LLOQ = 50 IU/mL

图4 MEDLEY研究参与者的抗RSV nAb水平汇总(按实际治疗人群)。数据显示为GMC,误差条表示95%CI。“*n*”代表在每个时间点有nAb数据的参与者人数。<sup>a</sup>第2季节中怀疑给药错误的参与者被排除在分析之外。<sup>b</sup>使用popPK模型<sup>[36]</sup>结合参与者的体重和矫正胎龄(即GA和出生后年龄之和),预测帕利珠单抗给药后的RSV nAb完整时间曲线,并使用转换因子7.046 IU/mL = 1 mg/mL进行转换。<sup>c</sup>抗RSV荧光斑点微中和分析的LLOQ为50 IU/mL。BL:基线;DX:第X天;popPK:群体药代动力学。

3)。此外,在季节2基线后的所有时间点,帕利珠单抗/帕利珠单抗组的post-F抗体水平始终高于两个尼塞韦单抗方案(图2B,表1,补充表3)。

### 血清抗RSV F蛋白mAb浓度与nAb水平的相关性

尼塞韦单抗或帕利珠单抗的血清浓度与RSV nAb水平的相关性在2个季节中均进行了评估。季节1中,尼塞韦单抗(Pearson相关系数为0.98;图3A)和帕利珠单抗(Pearson相关系数为0.82;图3B)的血清浓度与RSV nAb水平呈高度相关。在季节1第361天,有PK和nAb数据的参与者中,8.2%(42/514)尼塞韦单抗注射者和99.2%(253/255)帕利珠单抗注射者的mAb血清浓度低于LLOQ(补充表4)。值得注意的是,在这些浓度低于LLOQ的受试者中,81.0%(34/42)尼塞韦单抗组和21.7%(55/253)帕利珠单抗组的参与者在第361天仍检测出RSV nAb,这可能是研究期间因RSV暴露而产生的自然免疫反应。

在季节2中也观察到了类似的相关性。在尼塞韦单抗/尼塞韦单抗组(Pearson相关系数为0.95;

图3C)和帕利珠单抗/尼塞韦单抗组(Pearson相关系数为0.97;图3D)中,尼塞韦单抗血清浓度与RSV nAb水平高度相关。尽管帕利珠单抗/帕利珠单抗组的参与者较少,但该组也显示出强相关性(Pearson相关系数为0.86;图3E)。在季节2第361天,在有PK和nAb数据的参与者中,6.2%(9/145)尼塞韦单抗/尼塞韦单抗组、8.8%(3/34)帕利珠单抗/尼塞韦单抗组和95.0%(19/20)帕利珠单抗/帕利珠单抗组参与者的mAb血清浓度低于LLOQ。这些组中分别有77.8%(7/9)、66.7%(2/3)和52.6%(10/19)的参与者显示出自然RSV nAb反应的证据(补充表4)。

### RSV nAb水平

RSV nAb水平在研究期间的动态变化如图4所示。在季节1中,2组之间的nAb水平趋势相似(补充表5)。尼塞韦单抗注射者的nAb水平与pre-F抗体水平的变化趋势相似。在季节1中,nAb水平在第31天达到峰值,随后逐渐下降,但在第361天时仍比基线水平高出17倍[第361天GMFR(95%CI):17(15~19);

图 4A、表 2]。相比之下，帕利珠单抗注射者的 nAb 水平随着多次给药逐渐累积，在第 151 天的水平高于第 31 天。GMFR 比值显示，第 151 天尼塞韦单抗注射者的 nAb 水平比帕利珠单抗高出约 11 倍 [第 151 天 GMFR 比值 (95% CI): 11 (9 ~ 13); 表 2]。帕利珠单抗注射者的 nAb 水平与 PK 模型预测值一致，表明在整个季节 1 中，尼塞韦单抗注射者的 nAb 水平约为帕利珠单抗的 10 倍。

在季节 1 第 361 天 (季节 2 的基线)，尼塞韦单抗注射者的 nAb 水平较高，而帕利珠单抗注射者的水平则下降至 LLOQ (图 4B; 补充表 5)。在季节 2 的所有基线后时间点，尼塞韦单抗 / 尼塞韦单抗组和帕利珠单抗 / 尼塞韦单抗组的 nAb 水平相似。在整个季节 2 第 151 天 PK 模型预测的时间范围内，2 组

尼塞韦单抗注射者的 nAb 水平均较帕利珠单抗 / 帕利珠单抗组高出约 10 倍。在季节 2 的其余时间保持这一趋势，尼塞韦单抗 2 组在第 361 天的 nAb 水平均高于帕利珠单抗 / 帕利珠单抗组。

## 讨 论

在母传抗体<sup>[39-41]</sup>和 mAb 免疫预防研究中<sup>[14,17-20,32,42-44]</sup>，血清 RSV nAb 能够预防严重 RSV LRTI。因此，在缺乏明确保护相关性的情况下，nAb 水平经常被用于比较 RSV 干预措施的效果<sup>[45,46]</sup>。MEDLEY 试验的这一预设探索性分析表明，尼塞韦单抗在注射后 1 年内产生的 nAb 水平比之前的标准预防——帕利珠单抗高约 10 倍，并且更持久。

表 2 MEDLEY 研究参与者抗 RSV nAb GMFR 汇总 (按实际治疗人群)

随访	汇总 计量	季节 1 (早产儿和 CHD/CLD 队列)						季节 2 (CHD/CLD 队列)		
		帕利珠单抗			尼塞韦单抗			帕利珠单抗 / 帕利珠单抗	帕利珠单抗 / 尼塞韦单抗	尼塞韦单抗 / 尼塞韦单抗
		早产儿 (n = 206)	CHD/CLD (n = 98)	总计 (n = 304)	早产儿 (n = 406)	CHD/CLD (n = 208)	总计 (n = 614)	CHD/CLD (n = 42)	CHD/CLD (n = 40)	CHD/CLD (n = 180)
第 31 天 <sup>a</sup>	n	64	45	109	142	97	239	15	9	35
	GMFR	6	8	7	263	474	334	14	303	611
	(95% CI)	(4 ~ 9)	(6 ~ 11)	(5 ~ 9)	(207 ~ 334)	(384 ~ 585)	(282 ~ 395)	(7 ~ 26)	(120 ~ 767)	(366 ~ 1 021)
	GMFR 比率 (95% CI)	—	—	—	41 (27 ~ 63)	60 (41 ~ 89)	48 (35 ~ 65)	—	22 (8 ~ 63)	45 (19 ~ 108)
第 151 天	n	168	82	250	345	181	526	34	35	143
	GMFR	9	14	11	98	158	116	13	180	245
	(95% CI)	(7 ~ 12)	(11 ~ 19)	(9 ~ 13)	(84 ~ 114)	(131 ~ 190)	(103 ~ 130)	(7 ~ 24)	(123 ~ 265)	(201 ~ 300)
	GMFR 比率 (95% CI)	—	—	—	11 (8 ~ 14)	11 (8 ~ 15)	11 (9 ~ 13)	—	14 (7 ~ 29)	19 (12 ~ 32)
第 361 天	n	160	84	244	322	176	498	35	33	140
	GMFR	1	1	1	15	21	17	2	25	38
	(95% CI)	(0 ~ 1)	(1 ~ 1)	(1 ~ 1)	(13 ~ 18)	(17 ~ 26)	(15 ~ 19)	(1 ~ 3)	(15 ~ 39)	(31 ~ 48)
	GMFR 比率 (95% CI)	—	—	—	27 (20 ~ 37)	23 (15 ~ 34)	26 (20 ~ 33)	—	15 (6 ~ 35)	23 (13 ~ 41)

GMFR 汇总仅包括在季节 1 基线和季节 2 基线后均有结果的参与者。季节 2 基线后的倍数增加是相对于季节 1 基线计算的。GMFR 的 95% CI 是在假设参与者倍数增加值呈对数正态分布的基础上。GMFR 比率是在季节 1 分别对早产队列、CHD/CLD 队列和总体队列中尼塞韦单抗相对于帕利珠单抗进行计算；在季节 2 中，对帕利珠单抗 / 尼塞韦单抗组和尼塞韦单抗 / 尼塞韦单抗组相较于帕利珠单抗 / 帕利珠单抗组进行计算。

<sup>a</sup> 仅限非欧盟参与者。

血清学数据在 MEDLEY 试验的 2 个季节中表现出一致的趋势，反映了 2 种 mAb 结合位点的位置、半衰期及给药计划的差异（尼塞韦单抗：Ⅰ位点，仅融合前，半衰期约 71 d；帕利珠单抗：位点Ⅱ，融合前和融合后均存在，半衰期约 20 d）<sup>[6, 9, 13]</sup>。单次尼塞韦单抗注射后赋予高水平 and 持久的 pre-F 抗体水平，该水平在首次注射后达到峰值，并在第 361 天仍高于基线水平。连续每月注射帕利珠单抗逐步增加了 pre-F 和 post-F 抗体水平，直到第 151 天，这 2 种抗体在第 361 天仍高于基线水平。

尼塞韦单抗和帕利珠单抗的血清浓度与 RSV nAb 水平在季节 1 和季节 2 的各参与者组中均表现出高度相关性，尼塞韦单抗注射者的 Pearson 相关性在 2 个季节中均更高。约 90% 的尼塞韦单抗注射者在第 361 天检测到可测量的尼塞韦单抗血清浓度，而同期帕利珠单抗的血清浓度在 95% 以上的参与者中低于 LLOQ。在第 361 天血清 mAb 浓度低于 LLOQ 的参与者中，显示自然免疫反应的迹象（尼塞韦单抗注射者在季节 1 为 81%，季节 2 为 66.7% ~ 77.8%；帕利珠单抗注射者在季节 1 为 21.0%，季节 2 为 52.6%）。与尼塞韦单抗关键试验和帕利珠单抗真实世界研究的先前分析一致<sup>[32, 47]</sup>。这些数据表明，尼塞韦单抗和帕利珠单抗的预防措施仍允许婴儿产生自然免疫反应，并且包括试验期间观察到的 25 例有医疗就诊的 RSV 相关 LRTI 以外的无症状或轻微 RSV 感染病例。

尼塞韦单抗注射者的 nAb 水平总体趋势与 pre-F 抗体水平的变化一致。尽管在第 151 天时，尼塞韦单抗和帕利珠单抗接受者的 pre-F 抗体水平相近，但尼塞韦单抗注射者的 nAb 水平在整个 2 个季节中均高出约 10 倍。血清学分析显示，针对Ⅰ位点和Ⅱ位点的抗体分别约占总抗 RSV 中和活性的 35% 和 < 10%<sup>[48]</sup>。这 10 倍的差异可能是由于针对Ⅰ位点抗体更高的中和效能。在尼塞韦单抗注射后，季节 1 第 361 天的 nAb 水平比基线高出 17 倍，季节 2 表现出类似的持久性，这反映了由 M252Y/S254T/T256E (YTE) 修饰导

致了半衰期延长<sup>[14]</sup>。之前的研究建议，帕利珠单抗的血清浓度达到约 100 mg / mL (705 IU / mL RSV nAb) 可作为预防高风险婴儿入住 ICU 的保护阈值<sup>[43]</sup>。在这种情况下，MEDLEY 试验中，尼塞韦单抗注射者第 361 天的 nAb GMC (季节 1: 1 009 IU / mL; 季节 2: 1 373 ~ 1 776 IU / mL) 以及 2b 期和 MELODY 试验<sup>[32]</sup>表明，单次尼塞韦单抗注射可能在 5 个月 RSV 典型季节之外提供更长时间的保护。

研究中这些预设探索性分析的样本量不足以进行统计显著性检验。其他局限性包括：帕利珠单抗 / 尼塞韦单抗组和帕利珠单抗 / 帕利珠单抗组样本量较小，无法进行亚组分析；婴儿或儿童的样本量受限，导致部分时间点的样本数量有限；以及血清样本采集时间点有限，需要使用人群 PK 模型来预测帕利珠单抗注射后的完整 nAb 时间曲线。然而，帕利珠单抗 nAb 水平的预测值与 2 个季节的实测值一致，表明这一方法在本研究中是合理的。

由于检测的限制，尼塞韦单抗和帕利珠单抗注射者之间自然免疫反应的潜在差异无法深入探讨。例如，多重 RSV 血清学分析法通过检测结合到纯化的 pre-F 和 post-F 蛋白的所有抗体，而 RSV 微中和分析法则测定参与者血清样本中的所有 RSV nAb 反应<sup>[31, 32, 35]</sup>。因此，这 2 种检测方法不能区分尼塞韦单抗或帕利珠单抗提供的抗体、母传抗体或自然免疫反应。在疫苗研究中，常使用非疫苗抗原的血清学反应（如抗核衣壳抗体）来推测免疫接种后的自然感染<sup>[49]</sup>。然而，对于 RSV，由于黏附蛋白作为潜在疫苗抗原的研究，以及 RSV 和人类偏肺病毒抗核衣壳蛋白抗体的交叉反应性<sup>[50]</sup>，这类血清学定义尚未完全建立<sup>[51]</sup>。尽管如此，nAb 水平数据表明，尼塞韦单抗和帕利珠单抗均允许自然免疫反应的发生，但是由于第 361 天时，91% 以上的尼塞韦单抗注射者的 nAb 水平仍高于 LLOQ，这 2 种干预措施的自然免疫反应无法进行比较。此外，帕利珠单抗的 20 d 半衰期表明，自然免疫反应在帕利珠单抗接受者中可能

更明显，而尼塞韦单抗的残留活性可能持续到第 361 天<sup>[32, 52]</sup>。未来需要进一步的实验方法来准确评估尼塞韦单抗预防后的自然免疫反应及其对 RSV 疾病严重程度潜在的潜在影响。然而，2 个季节中尼塞韦单抗和帕利珠单抗注射者第 361 天 nAb 水平的差异，表明尼塞韦单抗提供了比自然免疫更多的保护。

尽管存在上述局限性，本研究取得了一些重要发现。基线时 RSV pre-F、post-F 和 nAb 水平较低，表明母传抗体在参与者总体 RSV 抗体中占比相对较小。同样，2b 期和 MELODY 研究的先前分析显示，尼塞韦单抗注射者中，无论是否确诊 RSV LRTI，其 nAb 水平相近<sup>[32]</sup>。结合研究期间因 COVID-19 公共卫生措施<sup>[53, 54]</sup>导致的 RSV 不典型流行、确诊 RSV 病例较少，以及尼塞韦单抗和帕利珠单抗注射后 RSV F 蛋白抗体及 nAb 水平的显著增加，表明母体抗体和（或）自然免疫反应对本研究数据的解读影响有限。尽管存在这些局限性，本研究首次在临床比较了尼塞韦单抗和帕利珠单抗注射后的 RSV nAb 水平，为卫生部门和公共卫生咨询机构提供了有价值的信息，以指导未来 RSV 流行季节中尼塞韦单抗的使用。

## 结 论

研究表明，与之前的帕利珠单抗相比，单剂量尼塞韦单抗在注射后 1 年内产生的 nAb 水平高约 10 倍且更持久，进一步支持尼塞韦单抗用于预防所有婴儿的 RSV 相关下呼吸道疾病。

（陈赛男 译 王宇清 校）

联系人：丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

## 参 考 文 献

- 1 Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(6):588–598
- 2 Stein RT, Bont LJ, Zar H, et al. Respiratory syncytial virus

hospitalization and mortality: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(4):556–569

- 3 Langley JM, Bianco V, Domachowske JB, et al. Incidence of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections during the first 2 years of life: a prospective study across diverse global settings. *J Infect Dis.* 2022;226(3):374–385
- 4 Tsitsiklis A, Osborne CM, Kamm J, et al. Lower respiratory tract infections in children requiring mechanical ventilation: a multicenter prospective surveillance study incorporating airway metagenomics. *Lancet Microbe.* 2022;3(4):e284–e293
- 5 Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329(21):1524–1530
- 6 Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(4):233–245
- 7 Mazur NI, Terstappen J, Baral R, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(1):e2–e21
- 8 Mazur NI, Higgins D, Nunes MC, et al. Respiratory Syncytial Virus Network (ReSViNET) Foundation. The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(10):e295–e311
- 9 US Food and Drug Administration (FDA). SYNAGISVR (palivizumab) prescribing information. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/103770s51851bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103770s51851bl.pdf). Accessed July 12, 2024
- 10 Garegnani L, Styrnisdottir L, Roson Rodriguez P, et al. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11(11):CD013757
- 11 Munro APS, Martin-on-Torres F, Drysdale SB, Faust SN. The disease burden of respiratory syncytial virus in Infants. *Curr Opin Infect Dis.* 2023;36(5):379–384
- 12 American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014;134(2):415–420
- 13 US Food and Drug Administration (FDA). BEYFORTUS™ (nirsevimab-alip) prescribing information. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/761328s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761328s0001bl.pdf). Accessed July 12, 2024
- 14 Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all

- infants. *Sci Transl Med.* 2017;9(388):eaaj1928
- 15 McLellan JS, Chen M, Joyce MG, et al. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. *Science.* 2013;342(6158):592–598
  - 16 Wilkins D, Langedijk AC, Lebbink RJ, et al. INFORM-RSV Study Group. Nirsevimab binding-site conservation in respiratory syncytial virus fusion glycoprotein worldwide between 1956 and 2021: an analysis of observational study sequencing data. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(7):856–866
  - 17 Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Nirsevimab Study Group. Singledose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med.* 2020;383(5):415–425
  - 18 Muller WJ, Madhi SA, Seoane NB, et al. MELODY Study Group. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1533–1534
  - 19 Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al. MELODY Study Group. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837–846
  - 20 Simoes EAF, Madhi SA, Muller WJ, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023;7(3):180–189
  - 21 Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, et al. HARMONIE Study Group. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. *N Engl J Med.* 2023;389(26):2425–2435
  - 22 Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, et al. Safety of re-dosing nirsevimab prior to RSV season 2 in children with heart or lung disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2023;12(8):477–480
  - 23 Domachowske JB, Madhi SA, Simoes EAF, et al. MEDLEY Study Group. Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. *N Engl J Med.* 2022;386(9):892–894
  - 24 Mankad VS, Leach A, Chang Y, et al. Comprehensive summary of safety data on nirsevimab in infants and children from all pivotal randomized clinical trials. *Pathogens.* 2024;13(6):503
  - 25 Sanofi. FDA approves Beyfortus™ (nirsevimab-alip) to protect infants against RSV disease. 2023. Available at: <https://www.sanofi.com/assets/dotcom/pressreleases/2023/2023-07-17-17-00-00-2705911-en.pdf>. Accessed July 12, 2024
  - 26 US Food and Drug Administration (FDA). FDA approves new drug to prevent RSV in babies and toddlers. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drugprevent-rsv-babies-and-toddlers>. Accessed August 27, 2024
  - 27 Brady T, Cayatte C, Roe TL, et al. Fc-mediated functions of nirsevimab complement direct respiratory syncytial virus neutralization but are not required for optimal prophylactic protection. *Front Immunol.* 2023;14:1283120
  - 28 McLellan JS, Chen M, Leung S, et al. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Science.* 2013;340(6136):1113–1117
  - 29 Kwakkenbos MJ, Diehl SA, Yasuda E, et al. Generation of stable monoclonal antibody-producing B cell receptor-positive human memory B cells by genetic programming. *Nat Med.* 2010;16(1):123–128
  - 30 National Institutes of Health (NIH). NCT03959488: a study to evaluate the safety of MEDI8897 for the prevention of medically attended respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory track infection (LRTI) in high-risk children. Available at: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03959488>. Accessed July 12, 2024
  - 31 Schepp RM, de Haan CAM, Wilkins D, et al. Development and standardization of a high-throughput multiplex immunoassay for the simultaneous quantification of specific antibodies to five respiratory syncytial virus proteins. *mSphere.* 2019;4(2):e00236-19
  - 32 Wilkins D, Yuan Y, Chang Y, et al. Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. *Nat Med.* 2023;29(5):1172–1179
  - 33 Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MEDI8897, an extended half-life singledose respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody administered as a single dose to healthy preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(9):886–892
  - 34 AstraZeneca. Data on file. 2024
  - 35 Shambaugh C, Azshirvani S, Yu L, et al. Development of a highthroughput respiratory syncytial virus fluorescent focus-based microneutralization assay. *Clin Vaccine Immunol.* 2017;24(12):e00225-17
  - 36 McDonald JU, Riggsby P, Dougall T, Engelhardt OG; Establishment of the first WHO International Standard for antiserum to respiratory syncytial virus: report of an international collaborative study. *Vaccine.* 2018;36(50):7641–7649
  - 37 Robbie GJ, Zhao L, Mondick J, Losonsky G, Roskos LK. Population pharmacokinetics of palivizumab, a humanized anti-respiratory syncytial virus monoclonal antibody, in adults and children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(9):4927–4936
  - 38 Stensballe LG, Ravn H, Kristensen K, et al. Respiratory syncytial virus neutralizing antibodies in cord blood, respiratory syncytial virus hospitalization, and recurrent wheeze. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):398–403
  - 39 Capella C, Chaiwatpongsakorn S, Gorrell E, et al. Prefusion F, postfusion F, G antibodies, and disease severity in infants and

- young children with acute respiratory syncytial virus infection. *J Infect Dis.* 2017;216(11):1398–1406
- 40 Walsh EE, Wang L, Falsey AR, et al. Virus-specific antibody, viral load, and disease severity in respiratory syncytial virus infection. *J Infect Dis.* 2018;218(2):208–217
- 41 Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. MATISSE Study Group. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1451–1464
- 42 The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics.* 1998;102(3):531–537
- 43 Forbes ML, Kumar VR, Yogev R, et al. Serum palivizumab level is associated with decreased severity of respiratory syncytial virus disease in high-risk infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(10): 2789–2794
- 44 Maas BM, Lommerse J, Plock N, et al. Forward and reverse translational approaches to predict efficacy of neutralizing respiratory syncytial virus (RSV) antibody prophylaxis. *EBioMedicine.* 2021;73:103651
- 45 Fong Y, Huang Y, Borate B, et al. Antibody correlates of protection from severe respiratory syncytial virus disease in a vaccine efficacy trial. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(1):ofac693
- 46 Kulkarni PS, Hurwitz JL, Simoes EAF, Piedra PA. Establishing correlates of protection for vaccine development: considerations for the respiratory syncytial virus vaccine field. *Viral Immunol.* 2018;31(2):195–203
- 47 Claydon J, Sur A, Callejas A, et al. Respiratory syncytial virus neutralizing serum antibody titers in infants following palivizumab prophylaxis with an abbreviated dosing regimen. *PLoS One.* 2017; 12(4):e0176152
- 48 Ngwuta JO, Chen M, Modjarrad K, et al. Prefusion F-specific antibodies determine the magnitude of RSV neutralizing activity in human sera. *Sci Transl Med.* 2015;7(309):309ra162
- 49 Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, et al. AstraZeneca AZD1222 Clinical Study Group. Phase 3 safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2348–2360
- 50 Zhang Y, Pohl J, Brooks WA, Erdman DD. Serologic cross-reactions between nucleocapsid proteins of human respiratory syncytial virus and human metapneumovirus. *J Clin Microbiol.* 2015;53(5):1609–1615
- 51 Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, et al; Respiratory Virus Global Epidemiology Network. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human metapneumovirus in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health.* 2021;9(1):e33–e43
- 52 Clegg L, Freshwater E, Leach A, et al. Population pharmacokinetics of nirsevimab in preterm and term infants. *J Clin Pharmacol.* 2024;64(5):555–567
- 53 Abu-Raya B, Vigneta Paramo M, Reichertz F, Lavoie PM. Why has the epidemiology of RSV changed during the COVID-19 pandemic? *EClinicalMedicine.* 2023;61:102089
- 54 Bozzola E, Barni S, Villani A. Respiratory syncytial virus pediatric hospitalization in the COVID-19 era. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(23):15455

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS* 2024;154(5):e2024067174】