



SCB-1019 (二价 RSV PreF 疫苗): 年轻成年人群组 I 期临床试验初步数据

2024年4月8日

核心摘要

- ✓ **二价RSV候选疫苗 SCB-1019 I 期临床试验首批年轻成年人群组获得积极初步数据**
- ✓ **SCB-1019 是中国首款 RSV PreF (基于融合前构象的F蛋白) 候选疫苗并已推进至临床试验, 且率先公布了积极的临床试验初步数据**
- ✓ **SCB-1019 老年人群组 I 期临床试验初步数据预计于2024年下半年公布**

- **研究设计:** 在澳大利亚进行的 I 期临床试验是一项随机、安慰剂对照研究, 目的是评估 SCB-1019 在年轻成年人 (18-59岁) 和老年人群 (60-85岁) 中的安全性、反应原性和免疫原性

- **在年轻成年人群组中积极的初步数据:** 二价 RSV候选疫苗 SCB-1019 诱导的针对 RSV-A 和 RSV-B 中和滴度水平显著提高, 分别达到约 6,600 IU/mL (提高 6.4 倍) 和约 46,000 IU/mL (提高 12 倍)

- 安慰剂 (生理盐水) 组的抗体滴度没有明显提高
- 与其他优质的蛋白亚单位 RSV PreF 疫苗相比, 三叶草生物自研的RSV候选疫苗 SCB-1019 针对 RSV-A 和 RSV-B 中和抗体的初步免疫原性数据较之相当或可能更优
- 这些结果还证实, SCB-1019 的 PreF 抗原保持了稳定的融合前和三聚体的结构, 且探索性免疫原性结果显示出的在中和位点 \emptyset 竞争性抗体滴度显著增加, 也进一步证实了这一点

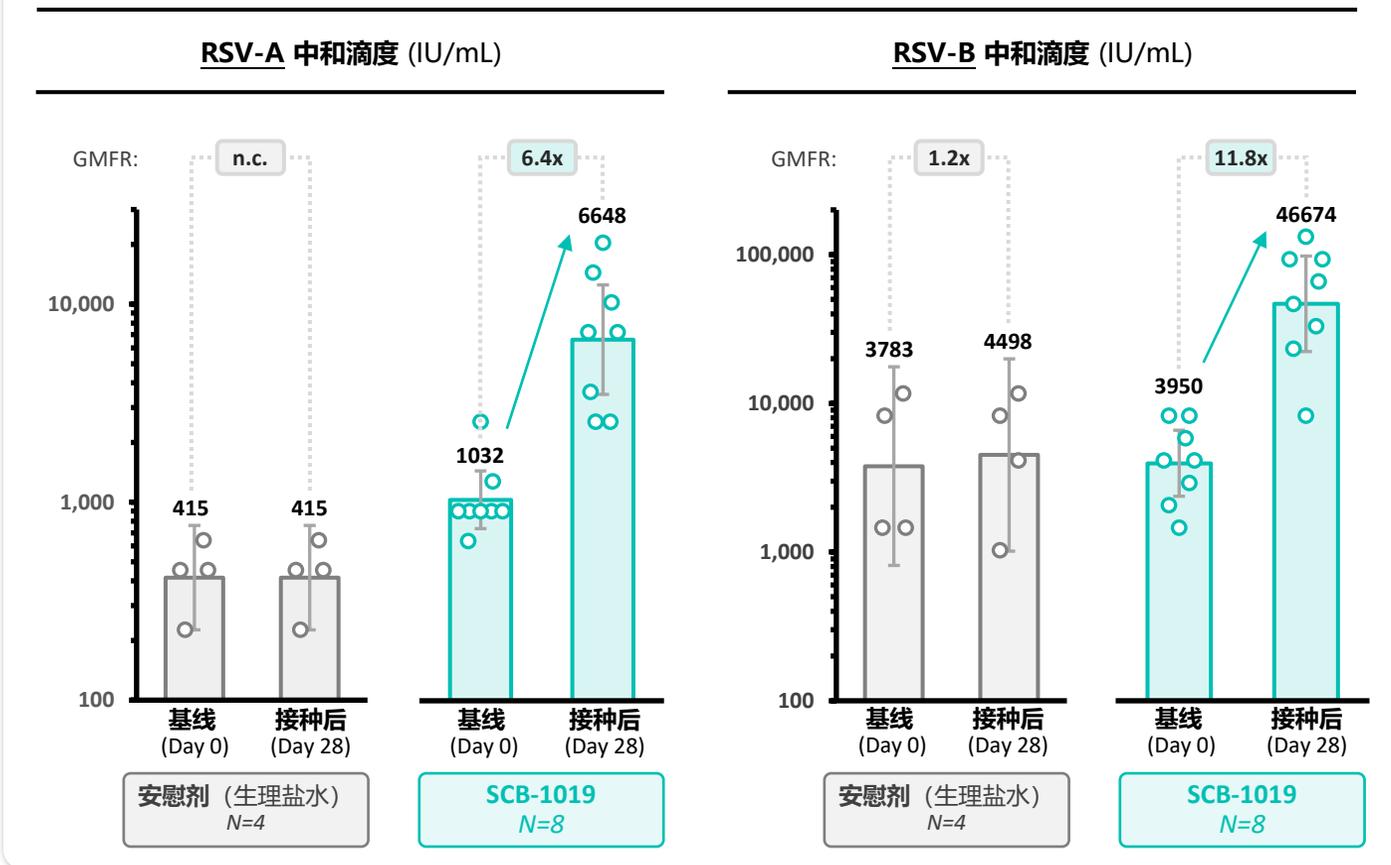
- **安全性和反应原性:** 首批年轻成年人群组接种 SCB-1019 的受试者没有观察到任何明显的安全性或反应原性问题, 继此, 计划中的老年人群入组 I 期临床试验也已顺利如期推进了 (进行中)

- **老年人群组 I 期临床试验初步数据**预计于 2024 年下半年公布

SCB-1019 I 期临床初步数据 (首批年轻成年人群组)

- SCB-1019: 接种后28天, 观察到二价 RSV 候选疫苗 SCB-1019 诱导的针对 RSV-A 和 RSV-B 中和滴度水平显著提高
- 安慰剂 (生理盐水): RSV 中和滴度水平没有明显变化

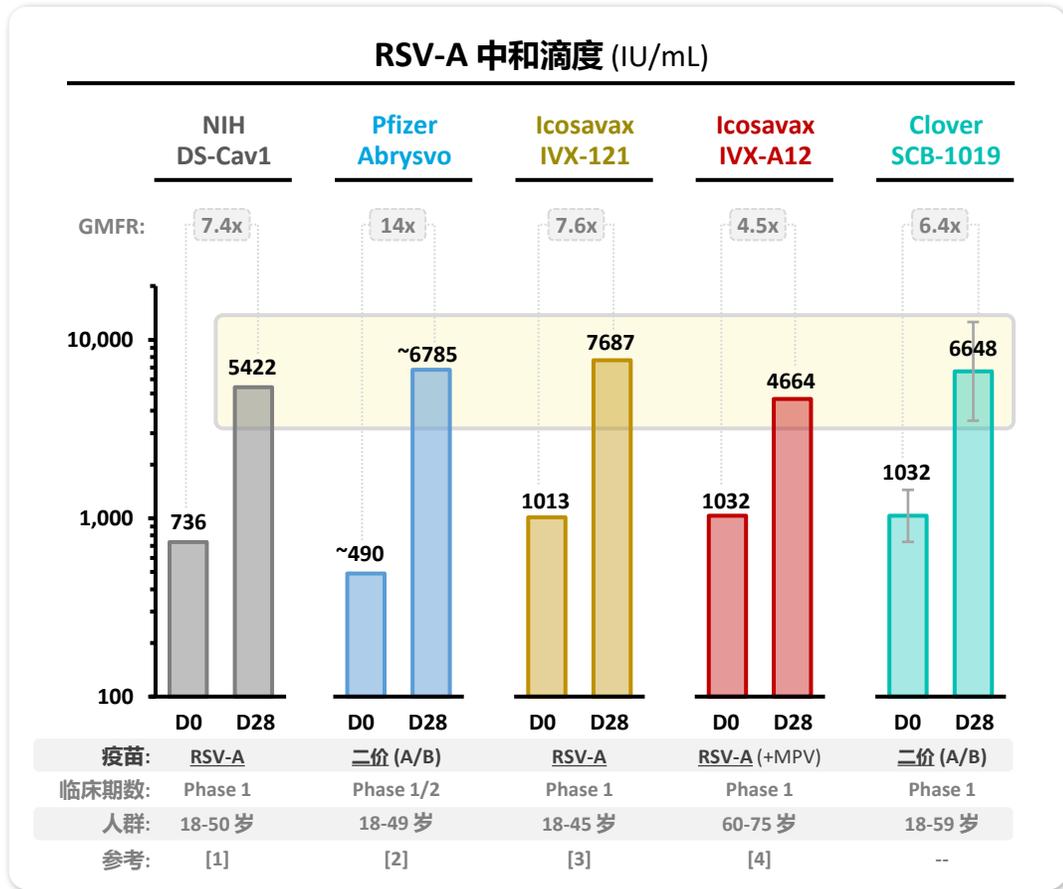
年轻成年人群组 (18-59岁) I 期临床试验初步数据



☑ 老年人群入组正在进行中;
初步免疫原性和安全性数据
预计在2024年下半年公布

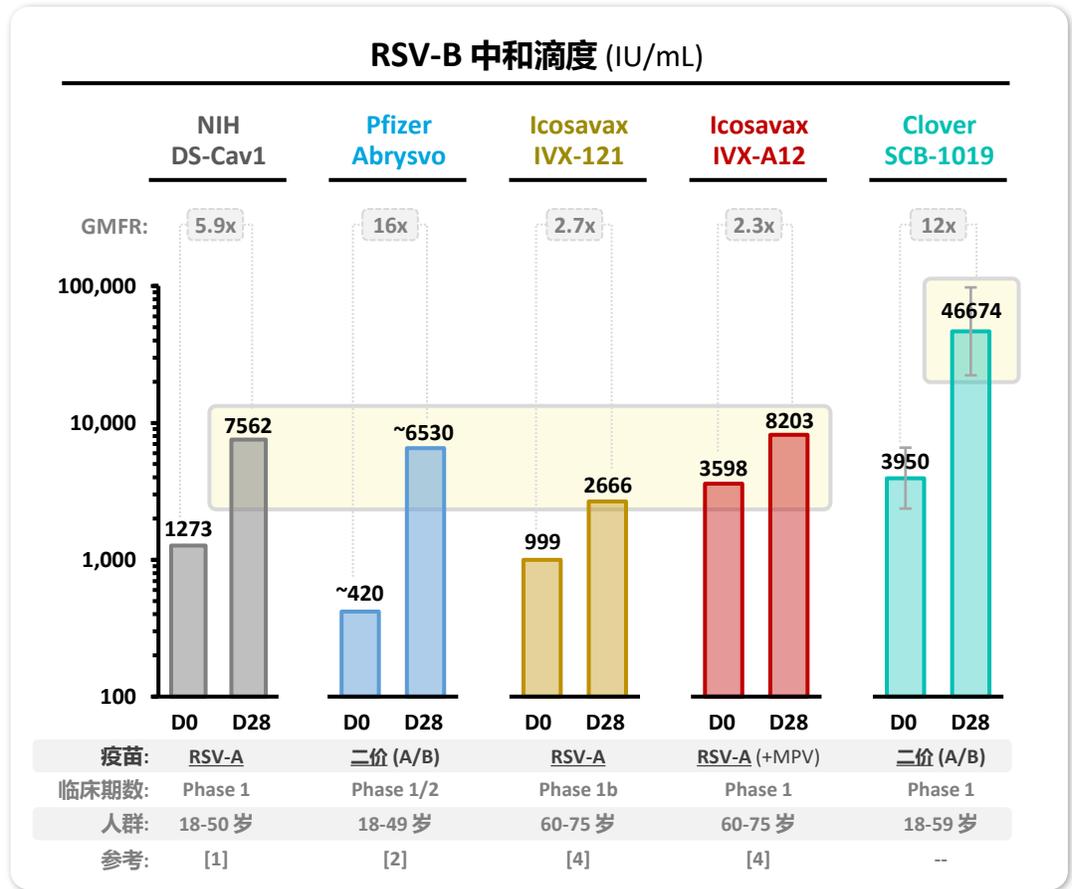
缩写: IU/mL (每毫升国际单位), GMT (几何平均滴度), GMFR (几何倍数升高).
注: 柱形代表 GMT (\pm 95% 置信区间)。点代表单个受试者的数据。
RSV 中和滴度以每毫升国际单位表示, 使用的是 NIBSC 16/284 参考标准血清。检测于第三方检测实验室进行, 使用的是经过验证的临床检测方法。

RSV 中和滴度与其他 RSV PreF 蛋白疫苗相当或可能更优



SCB-1019 RSV-A 中和抗体滴度:

☑ 与其他优质的蛋白 RSV PreF 疫苗相比, 水平相当



SCB-1019 RSV-B 中和抗体滴度:

☑ 与其他优质的蛋白 RSV PreF 疫苗相比, 水平相当或可能更优

注: 交叉试验比较仅供参考。RSV 中和滴度与 NIBSC 16/284 参考血清比较计算得出, 单位为 IU/mL (各临床试验在不同实验室进行)。柱形代表 GMT (\pm 95% 置信区间)。

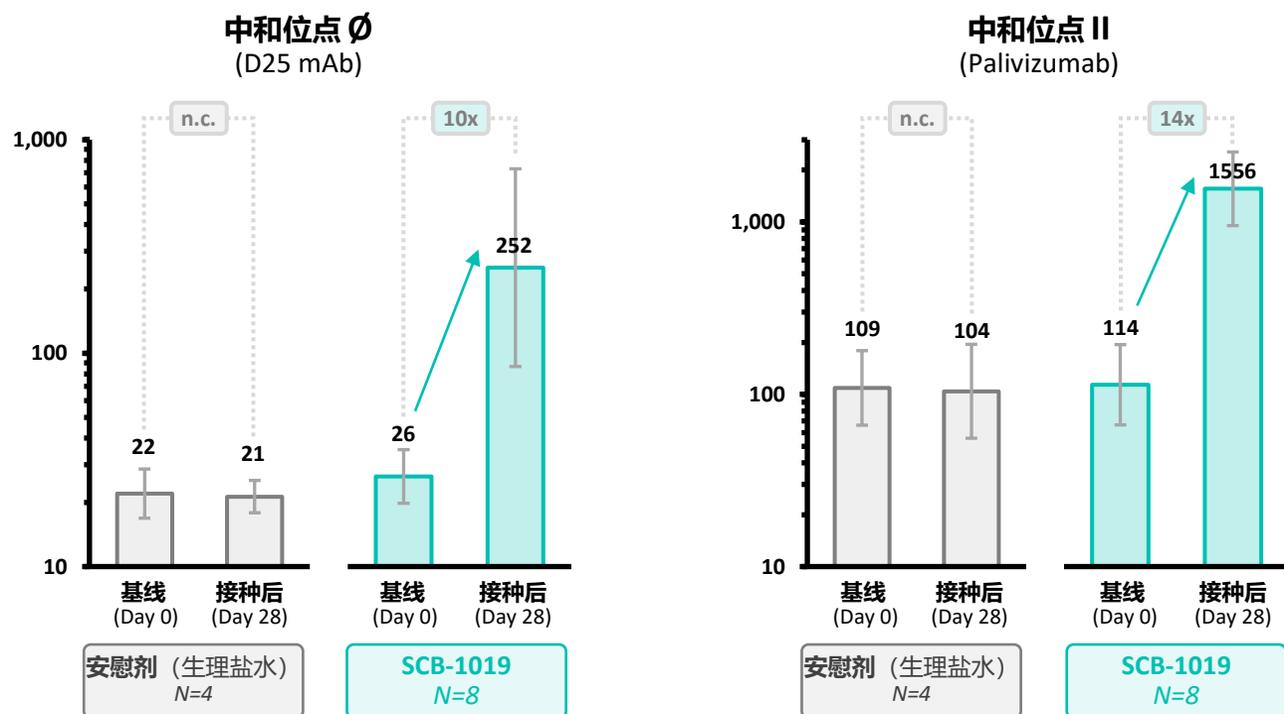
缩写: IU/mL (每毫升国际单位), GMT (几何平均滴度), GMFR (几何倍数升高)。
 [1] DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00098-9 (150 μ g 组数据), [2] DOI: 10.1093/infdis/jiab612 (120 μ g 组数据), [3] Icosavax 2022年6月28日公布的企业介绍展示信息 (75 μ g 组数据), [4] Icosavax 2023年5月22日公布的企业介绍展示信息 (225 μ g 组数据)。

SCB-1019 I 期临床试验初步数据 (首批年轻成年人群组)

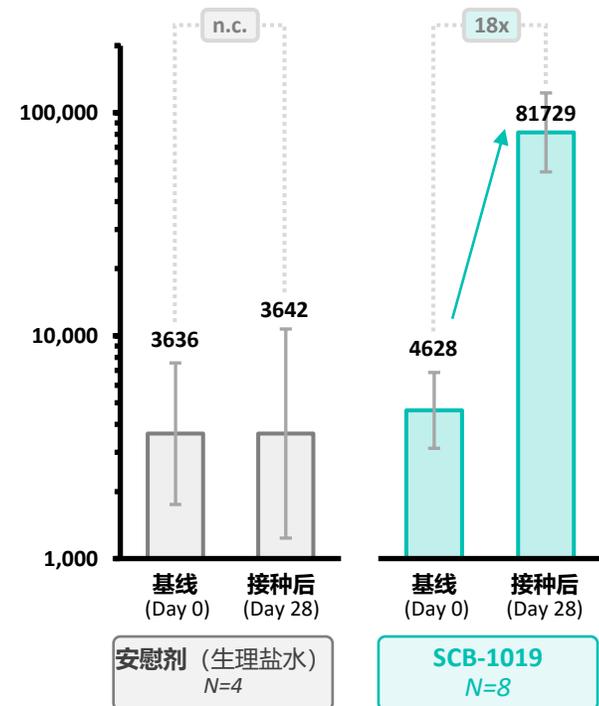
- 中和位点 \emptyset 竞争性抗体滴度显著增加进一步证实 SCB-1019 的 PreF 抗原保持了稳定的融合前和三聚体的结构
- 探索性 ELISA 检测结果为 SCB-1019 可诱导强效的免疫反应提供了更多数据支持

年轻成年人群组 (18-59岁) I 期临床试验初步数据 – 探索性 ELISA 检测结果

中和位点竞争性抗体 ELISA 检测 (EC_{50})



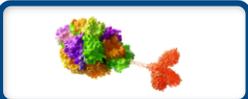
PreF 结合 ELISA 检测 (EC_{50})



注: 柱形代表 GMT ($\pm 95\%$ 置信区间)。结果显示用于探索性 ELISA 测定。
缩写: GMT (几何平均滴度), GMFR (几何倍数升高)。

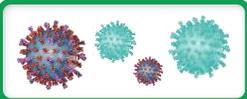
SCB-1019 是一款潜在在全球最佳和极具差异化的 RSV 候选疫苗

- ✓ 三叶草生物将成为中国 RSV 疫苗市场的领军者，具有全球竞争优势潜力
- ✓ 三叶草生物利用独有的 Trimer-Tag（蛋白质三聚体化）技术平台，解决了 RSV 疫苗开发中的高技术门槛，具备潜在的长期差异化价值



1 差异化稳定的 PreF 三聚体

- ✓ 稳定的融合前F抗原 (PreF) 三聚体对RSV疫苗至关重要⁽¹⁾
- ✓ SCB-1019 采用**专有的稳定突变和Trimer-Tag**平台技术；**成功构造出稳定的 PreF 三聚体**
- ✓ 临床前研究显示，与 DS-Cav1(包括 GSK 和 Icosavax 在内的其它企业疫苗中使用的 Pre F抗原) 相比较，SCB-1019 拥有显著的中和特性
- ✓ 临床前研究和 I 期临床试验证实 SCB-1019 **具有稳定的 PreF 构象，可诱导显著的 RSV 中和抗体反应**



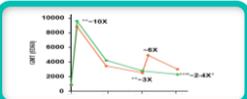
2 广谱的保护 (RSV-A + RSV-B)

- ✓ **针对 RSV-A & RSV-B 的免疫学广度** (两种亚型通常在不同季节同时或交替流行)
 - 单价 RSV-A 疫苗 (GSK & Icosavax) 在临床试验中观察到对抗 RSV-B 的广度和持久性均不理想⁽²⁾
- ✓ SCB-1019 的设计可实现**针对 RSV-A 和 RSV-B 亚型广谱且持久的中和反应**，已由 I 期临床试验和临床前研究验证



3 潜在行业最佳的安全性和耐受性

- ✓ **安全性和耐受性对疫苗接种率最大化十分重要**，尤其是RSV的主要接种目标群体是老年人及婴幼儿
- ✓ 使用水包油乳化佐剂的蛋白疫苗和mRNA疫苗被观察到更高的不良反应率
- ✓ **SCB-1019 或可显示业内最佳的安全性和耐受性特性** (SCB-1019 将不采用水包油乳化佐剂)



4 年度接种的能力 (未有预存免疫)

- ✓ 全人源的 **Trimer-Tag** 技术在多项临床试验中**未观察到产生预存免疫的现象**，预计很有希望满足年度、季节性加强接种的需求
- **GSK 在全球 III 期临床试验中**观察到接种第1剂12个月后，继续接种**第2剂的保护效力无效** (中和抗体的加强也较弱)
- 可能跟 **GSK 和辉瑞**三聚体化技术有关: 非人源的 T4 Foldon 可能会诱导**预存免疫的问题**，导致**针对 PreF 免疫应答的干扰**



5 潜在产品生命周期管理-- 开发呼吸道联合疫苗

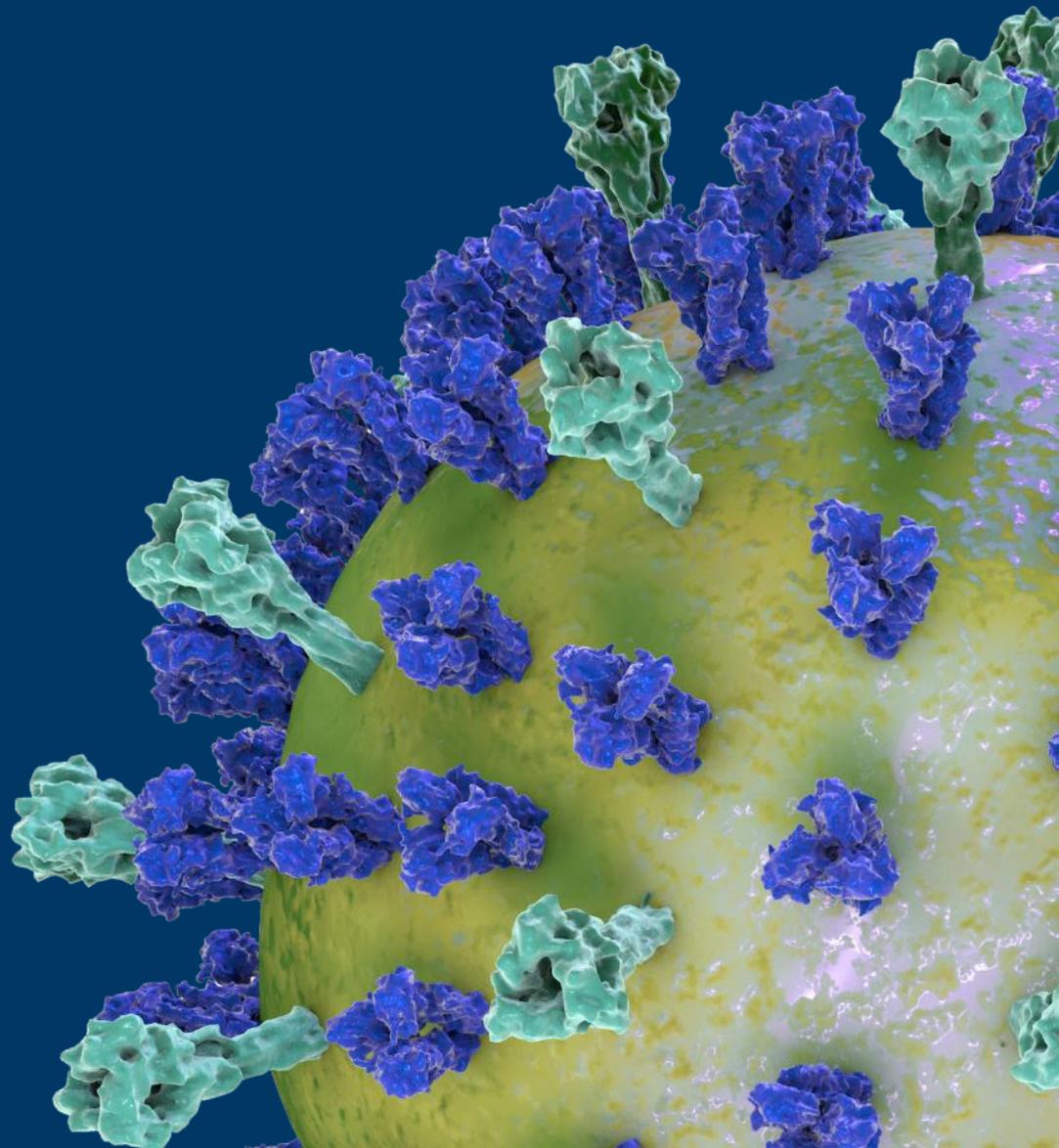
- ✓ 利用开发 RSV 疫苗的经验，三叶草生物具备开发单核病毒目 (RSV + PIV3 + MPV) 的“**呼吸道联合疫苗**”的潜力
- ✓ 与 mRNA平台 (联合接种受安全性限制) 和 VLP平台 (CMC工艺复杂) 相比，**Trimer-Tag 蛋白质三聚体化平台更具联合疫苗的开发优势**
- ✓ 可将三叶草生物**稳定的 PreF 构象**开发经验用于开发 PIV3/MPV 疫苗
- ✓ 产品生命周期管理也为 RSV 疫苗带来重磅机遇

✓潜在同类最佳有效性和安全性的差异化优势

✓潜在持续的差异化优势 & 产品生命周期机会

注:
(1) Taleb et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis., 2018 (DOI: 10.1007/s10096-018-3289-4). Besteman & Bont, Am J Respir Crit Care Me, 2019 (DOI: 10.1164/rccm.201901-0233ED).
(2) GSK 2023年6月 ACIP 信息显示, NCT04732871. Icosavax 2023年8月8日投资者企业更新

附录



☑ RSV 疫苗全球商业化的机会已被充分验证：上市后首季度（2023年下半年）销售远超预期

RSV疫苗是历史上销售金额最快达到“重磅级 Blockbuster”记录的疫苗（非疫情情况）

- ☑ RSV疫苗2023年下半年商业化上市后，在全球的销售额已达到约25亿美元
(2023年下半年：GSK Arexvy约15亿美元；辉瑞 Abrysvo 约8.9亿美元⁽¹⁾)
- ☑ ~40%-50%接种者是与流感和/或新冠疫苗同时接种的，进一步显示出呼吸道疫苗商业化的协同效应
- ☑ 优异定价：约300美元/剂



> 100亿美金
潜在RSV疫苗全球销售峰值⁽²⁾

(1) GSK和辉瑞2023年3季度业绩公告

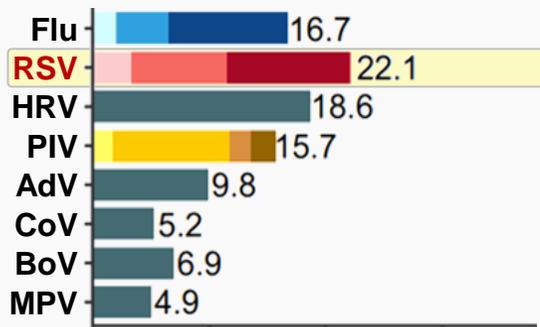
(2) 华尔街投行研究发布了全球老年人RSV疫苗市场的预测，其中Cohen Research – US\$130亿 (2023年2月)，Jefferies – US\$150亿 (2023年7月)。

中国及全球 RSV 疫苗市场潜力巨大

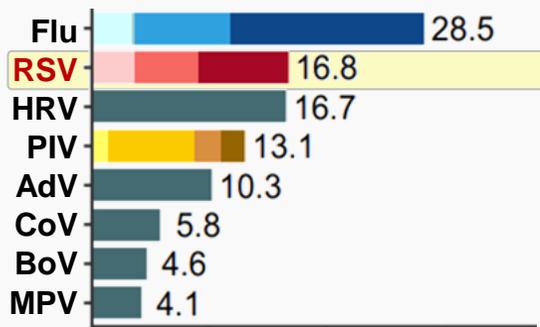
- ✓ 在中国，RSV是病毒性肺炎的主要成因，潜在影响超过3.4亿人
- ✓ 中国市场充满机遇：三叶草生物自研的 SCB-1019 是中国首款 RSV PreF (基于融合前构象的F蛋白) 候选疫苗并已推进至临床试验，且率先公布了积极的临床试验初步数据

在中国RSV是导致病毒性肺炎的首要成因 (1)

病毒性肺炎的成因分布% (2009-2019)



病毒性急性呼吸道感染 (ARIs) 成因分布% (2009-2019)



在中国和全球的潜在重磅机会

在中国有 >3.4亿的目标人群 (2)

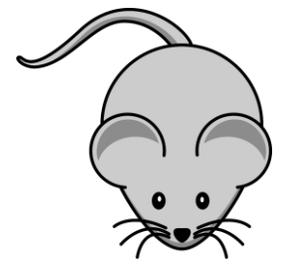


>150亿人民币
中国潜在RSV疫苗销售峰值 (3)

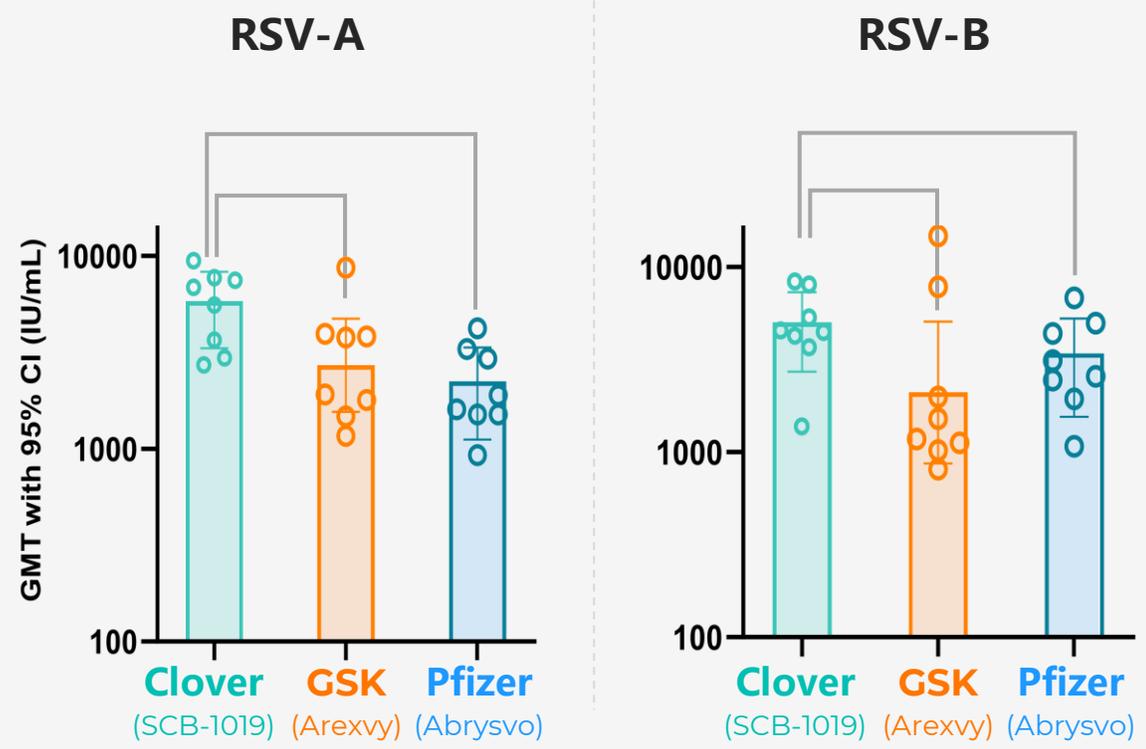
简写: Flu=流感病毒, HRV=人鼻病毒, PIV=人副流感病毒, AdV=人腺病毒, CoV=人乙型冠状病毒, BoV=人博卡病毒, MPV=人偏肺病毒。

(1) Li et al., *Nat. Commun.*, 2021 (DOI: 10.1038/s41467-021-25120-6). (2) 2021年中国人口。(3) 解释性预测, 假设RSV疫苗市场峰值为约3000万-5000万剂 (约为流感市场的三分之一到一半) 及中国平均价格为350-500人民币每剂 (定价介于流感[RMB 120-200/剂] 和肺炎联合苗 [~RMB 550-700/剂]之间)。(4) 华尔街投行研究发布了全球老年人RSV疫苗市场的预测, 其中Cowen Research - US\$130亿 (2023年2月), Jefferies - US\$150亿 (2023年7月)。

三叶草生物 (SCB-1019) vs. GSK (Arexvy) vs. 辉瑞 (Abrysvo)



中和抗体滴度 (IU/ml)



SCB-1019 与 GSK / 辉瑞的RSV疫苗相比水平相当

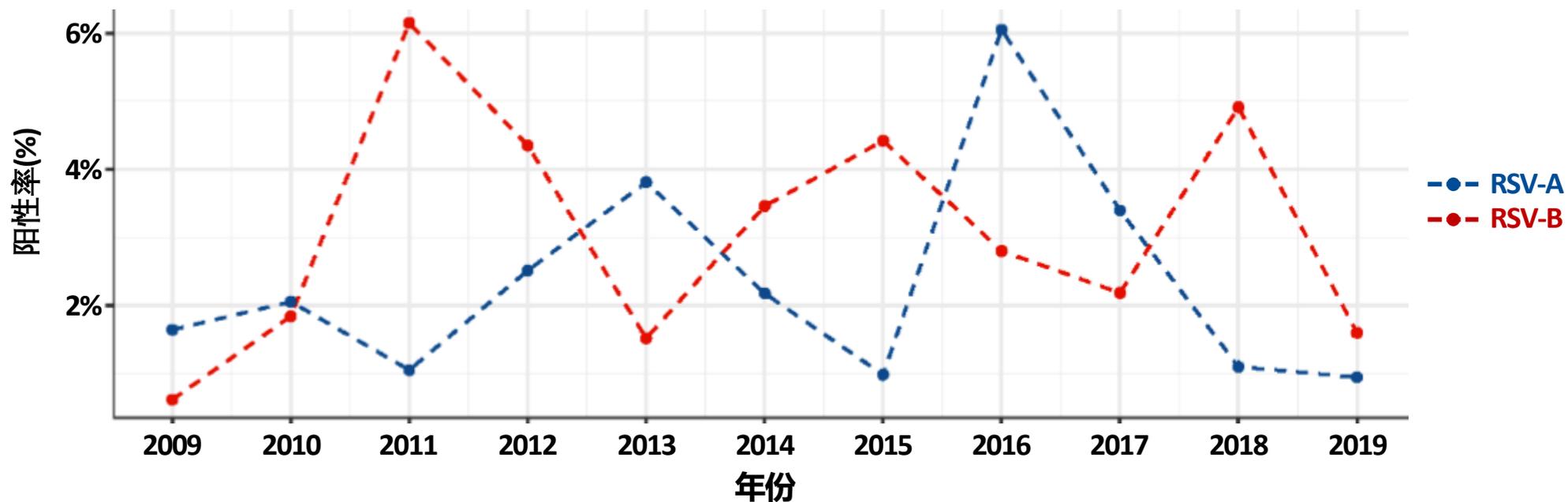
注: 三叶草生物临床前研究。三叶草生物候选RSV疫苗SCB1019同商业化RSV疫苗产品GSK的Arexvy和辉瑞的Abrysvo在小鼠实验上进行头对头比较。小鼠带有RSV-A型毒株, 在大约3个月, 小鼠将获得一剂疫苗注射(天数0)。血清在疫苗注射第14天后采集, 用于测试中和抗体和结合抗体。三叶草生物的SCB-1019 (0.36µg), GSK的Arexvy和辉瑞的Abrysvo 都是同样的剂量。抗体几何平均滴度(GMT) ± 95% 置信区间(95% CI) 展现抗体滴度。

2 广谱的保护: RSV-A & RSV-B

- RSV 病毒有2个亚型 (RSV A 和 RSV B): 两种亚型通常在不同季节同时或交替流行
- 因此, RSV 疫苗必需具备针对两种亚型的免疫学广度, 提供广谱且持久的中和反应
- RSV F 蛋白序列差异影响抗体结合的突变, 这说明中和抗体表位受到免疫选择的压力形成了株系特异性的序列和结构

中国大陆地区急性呼吸道感染患者比例% (2009-2019年)

主导亚型: RSV-A RSV-A RSV-B RSV-B RSV-A RSV-B RSV-B RSV-A RSV-A RSV-B RSV-B



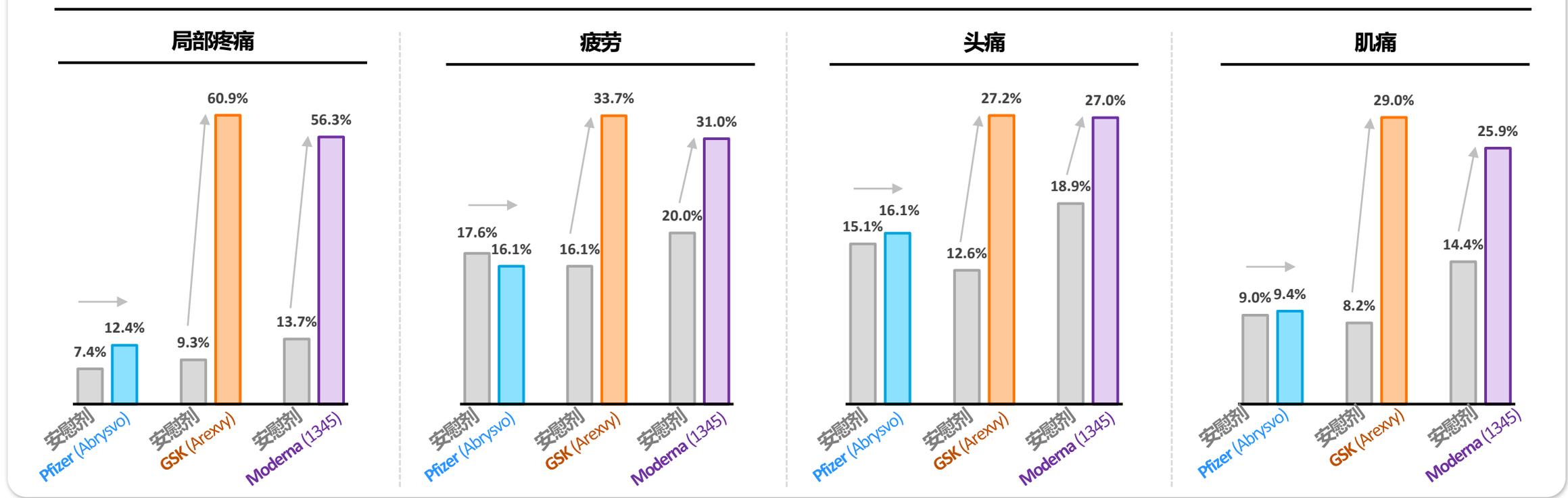
注: RSV亚型比较来自于2009-2019年中国大陆地区110,058位急性呼吸道感染患者测试。
资料来源: Li et al., Nature Communications, 2021 (DOI: 10.1038/s41467-021-25120-6).

3 安全性和耐受性的差异化

- 不同RSV疫苗在临床试验中已观察到明显安全性和耐受性的差异化
- 安全性是疫苗接种的重要考虑因素，尤其RSV疫苗的首要目标人群是中国的老年人和婴幼儿



III期临床试验中不良反应 (AE) 发生的频率 (1,2,3)



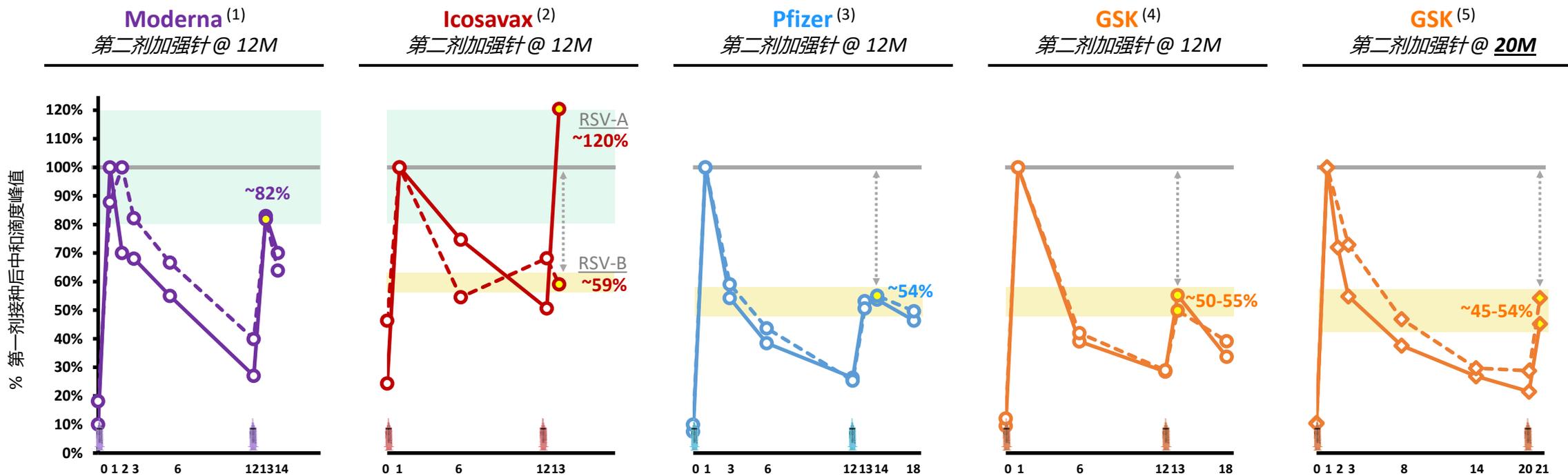
注: 参与临床试验的人士在接种RSV疫苗后, 同安惠剂对照组人群一起, 出现相关不良反应(AE)的比例
 (1) 辉瑞于2023年6月公布的ACIP信息显示
 (2) GSK于2023年6月公布的ACIP信息显示, NCT04732871.
 (3) 莫德特纳于2023年4月11日公布的信息

4 使用 T4-Foldon Tag 技术平台的疫苗可能存在的预存免疫问题 (GSK/辉瑞)

- 辉瑞和 GSK 的 RSV 疫苗，第二年接种后，中和滴度仅达到峰值水平的约 50%，可能是由于这两种疫苗都使用了 T4-Foldon 技术平台三聚体标记导致免疫干扰
- Moderna 和 Icosavax 证实其 RSV 候选疫苗在第二年接种后仍可诱导中和水平提高，然而 Icosavax 的 RSV 候选疫苗未能诱导针对 RSV-B 亚型中和水平提高 (无佐剂的单价 RSV-A 疫苗)

第一剂接种后中和滴度峰值 百分比⁽¹⁾

—○— RSV-A 中和作用
--○-- RSV-B 中和作用



注: Moderna, Icosavax 和辉瑞疫苗中和滴度以每毫升国际单位 (IU/mL) 表示, GSK 疫苗中和滴度单位以 ED₅₀ 表示。
 (1) Moderna 2024年2月29日公布的ACIP 信息展示 (2) Icosavax 2023年6月28日公布的企业介绍, 关于IVX-121 (3) Pfizer 2023年VRBPAC 企业介绍 (4) DOI: 10.1093/infdis/jiad321.
 (5) GSK 2023年6月21日公布的ACIP 信息展示

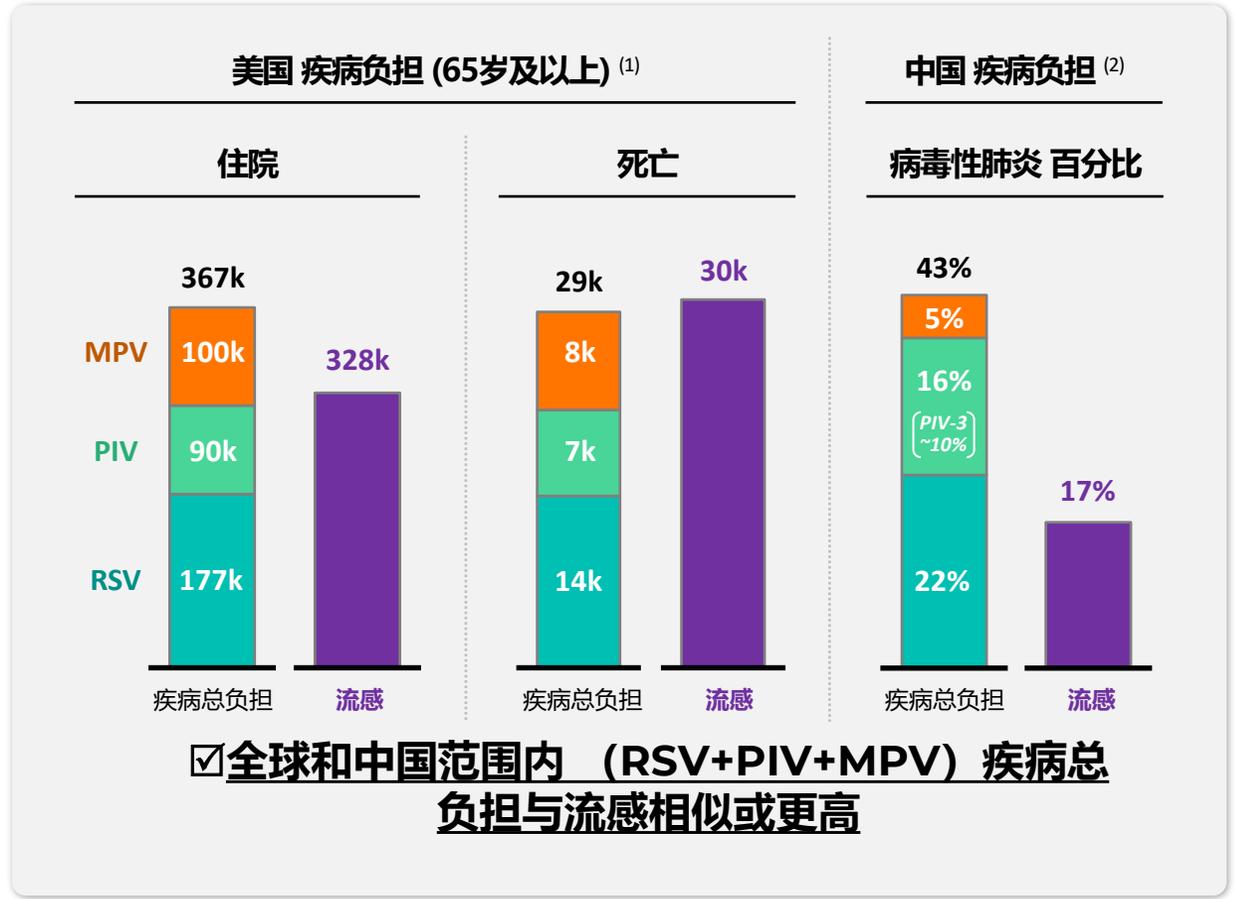
5

呼吸道联合疫苗 (呼吸道合胞病毒 RSV + 副流感病毒 PIV + 偏肺病毒 MPV) -- 潜在的产品生命周期管理机会

- 全球和中国范围内 (RSV+PIV+MPV) 疾病总负担与流感相似或更高; 呼吸道联合疫苗绝佳的市场机会 & 市场未被满足的需求
- 可以直接利用开发 RSV 疫苗的经验, 三叶草生物具备开发“呼吸道联合疫苗” (单核病毒目 RSV + PIV + MPV) 的潜力
- 与 mRNA平台 (联合接种受安全性限制) 和 VLP平台 (CMC工艺复杂) 相比, Trimer-Tag (蛋白质三聚体化) 技术平台更具联合疫苗的开发优势



| | |
|---------|--|
| 病毒序列/疾病 | <input checked="" type="checkbox"/> 这 3 种病毒都属于单核病毒目 <input checked="" type="checkbox"/> 这 3 种病毒都会引起症状性呼吸道疾病 |
| 抗原 | <input checked="" type="checkbox"/> 它们都具有相似的三聚体融合 (F) 抗原, 需要稳定的融合前结构 |
| 季节性 | <input checked="" type="checkbox"/> 3 种病毒引发的呼吸道疾病都观测到冬季暴发高峰 |
| 高危人群 | <input checked="" type="checkbox"/> 老年人和婴幼儿风险最高 |



(1) 资料来源: [A] Widmer et al., 2012; [B] Russell et al., 2019 (62% of RSV); [C] Colosia et al., 2017; [D] Using RSV rate from Colosia 2017 as proxy. [E] <https://www.cdc.gov/rsv/research/us-surveillance.html> [F] Compiled data from CDC, 9 seasons from 2010-2011 to 2018-2019 <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html> [G] Burden in already vaccinated pop [H] Assuming vaccine durability >1 year.
 (2) Li et al., Nat. Commun., 2021 (DOI: 10.1038/s41467-021-25120-6). Data across all age groups from 2009-2019.

谢谢!