CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

2024年6月美国免疫实践咨询委员会(ACIP)对RSV疫苗的主要摘要及三叶草SCB-1019 (二价RSV PreF-三聚体亚单位候选疫苗) Ⅰ期临床试验老年人群组数据

2024年7月

免责声明

本文包含了与我们和我们的子公司有关的若干前瞻性陈述和信息，乃基于我们管理层的信念，所作假设以及基于目前其可获得的信息而做出。当使用“旨在”、“预计”、“相信”、“可能会”、“估计”、“预期”、“展望未来”、“拟”、“可能”、“也许”、“应当”、“计划”、“潜在”、“预估”、“预测”、“寻求”、“应该”、“将”、“会”等词语以及这些词语的否定形式和其他类似表达，若涉及我们或我们的管理层，旨在识别前瞻性陈述。

前瞻性声明是基于我们目前对我们业务、经济和其他未来状况的预期和假设。我们概不保证该等预期和假设将被证实。由于前瞻性陈述涉及未来情形，其受制于难以预测的固有不确定性、风险和情况变更。我们的业绩可能与前瞻性陈述所设想的结果有重大不同。它们既不是对过往事实的陈述，也不是对未来表现的担保或保证。因此，我们提醒您不要过度依赖任何该等前瞻性陈述。我们在本文中所作的任何前瞻性陈述仅为截至其提出之日的意见。可能导致我们实际业绩有所出入的因素或事件可能不时出现，而我们不可能预测所有这些因素或事件。根据适用法律、规则和法规的要求，我们不承担任何由于新信息、未来事件或其他原因而更新任何前瞻性陈述的义务。本警示声明适用于本文件所载的所有前瞻性陈述。

2024年6月26日美国免疫实践咨询委员会(ACIP)在RSV疫苗上的主要摘要

CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

6月26日美国免疫实践咨询委员会(ACIP)：关于RSV疫苗的主要摘要

ACIP对RSV疫苗2024-25年的接种建议

相比较2023-24年的接种建议，美国疾控中心(CDC)投票决定扩大在2024-25年的RSV疫苗接种范畴

- ☑ **≥75岁的成年人**: 普遍推荐接种RSV疫苗 (2023-24年的推荐建议是"共同临床决策" / 'Shared Clinical Decision Making')
- ☑ **60至 74岁成年人**: 有较高风险患严重RSV疾病的个人应该接种RSV疫苗

	ACIP最新摘要	该事项的影响/解读
保护效力持久性	▪ **Moderna RSV疫苗保护效力持久性不足1年, 甚至对RSV病毒引起的严重疾病保护效力持久性也不足** (mRNA新冠疫苗暴露同样问题) ▪ **GSK 和 辉瑞 有效保护效力大概2年, 表明RSV疫苗后续可能需要每2年重复接种一次** (在上一针接种后的第三个流行季之前)	☑ **比起mRNA技术路线，重组蛋白路线的RSV疫苗差异化优势明显** ▪ 即将到来的接种季(2024年秋/冬)，值得关注mRNA较低的保护效力持久性对商业化的影响 (相比较GSK/辉瑞)
重复接种能力	▪ **对 GSK & 辉瑞 RSV疫苗重复接种问题关注度越来越高** ▪ **GSK 数据显示无论是间隔12个月或24个月的重复接种，都只能诱导中和抗体滴度回到第一针峰值水平~45-65%的水平** ▪ **Moderna 间隔12个月的重复接种能够成功诱导中和抗体滴度水平达到重复接种水平，但是保护效力有效期不足1个流行季...**	? **在RSV疫苗上，GSK和辉瑞的重复接种问题**可能是由于其T4-Foldon三聚体标签导致的免疫干扰? ☑ 重复接种对于**三叶草**是潜在的产品高度差异化和庞大的商业化机会（**人源三聚体标签技术**在人体内未产生免疫感染和预存免疫） ▪ **在RSV疫苗商业上，产品提供重复接种能力是一个长期市场机会**
自免GBS安全性问题 (Guillain-Barre Syndrome)	▪ **FDA目前的结论是RSV疫苗利大于弊，同时是否RSV疫苗会增加GBS问题尚不能得出结论** (上升的GBS安全性问题有观察到, 辉瑞苗的趋势高过GSK苗) ▪ **但是，潜在的GBS风险在限制ACIP对75岁以上人群的普遍疫苗接种建议中起到了作用**(对60-74岁人群的建议仅限于高风险个体)	▪ **现实世界中第二年接种数据 (2024-25) 可能提供可靠的确认数据和信息** (2025年2月ACIP) ▪ 如果Moderna疫苗也观察到GBS风险增加，这可能会确认GBS风险作为融合前F抗原RSV疫苗的"类别效应" / 'class effect'

资料来源：2024年6月26日ACIP会议 (公司，美国疾控中心CDC和美国FDA展示材料)
注: 摘要要点和事项影响/解读仅供说明性讨论之用。

CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

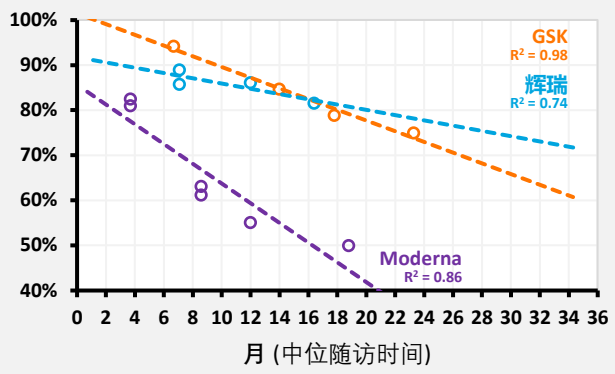
6月26日美国免疫实践咨询委员会(ACIP)：RSV疫苗三期临床数据展现的保护效力持久性

- **在RSV疫苗上，mRNA (Moderna)有效保护效力不足1年，** 其保护效力持久性远不及重组蛋白路线。 (甚至对RSV重症疾病保护效力持久性也不足)
- **所有的RSV疫苗都要 重复接种 的需要** (同流感和新冠一样), **对于重组蛋白RSV疫苗而言，可能每2年需要重复接种一次** (**GSK**/**辉瑞**)

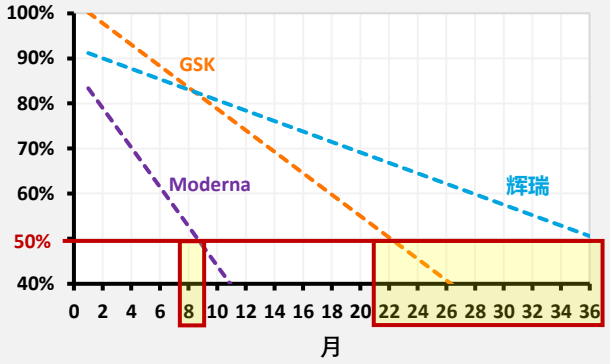
中位随访时间的累计保护效力
(虚线代表线性回归 [3,4])

每个月保护效力估算
(从线性回归中推导出估算结果[3,4])

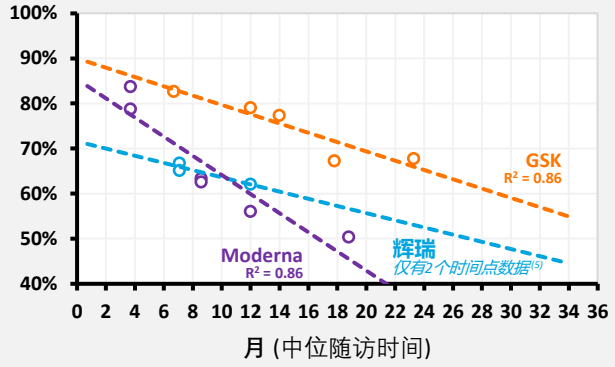
疫苗对RSV 重症 保护效力 [1]



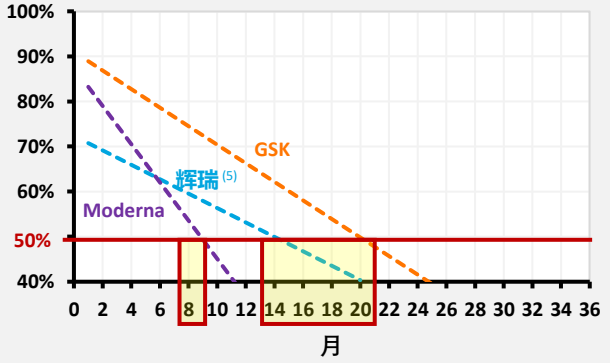
从线性回归中推导出 [3]



疫苗对 '中度到重症' 保护效力 [2]
(注：临床3期主要终点)



从线性回归中推导出 [4]



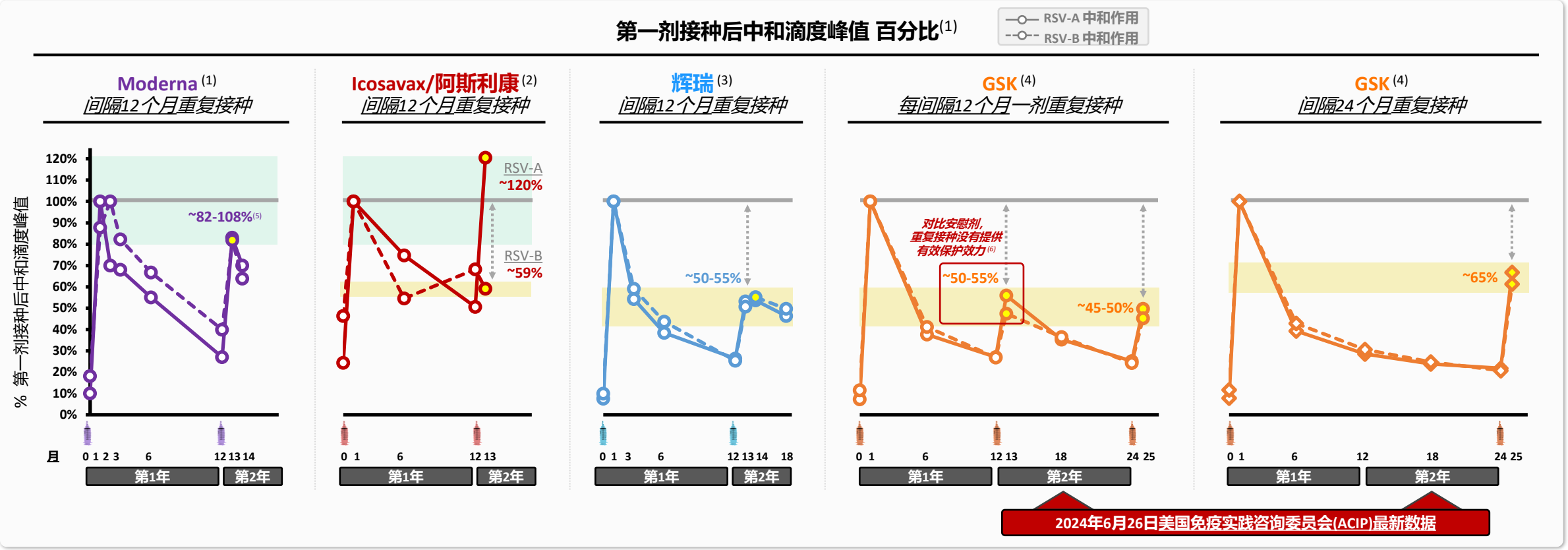
☑在RSV疫苗上，重组蛋白路线的保护效力持久且优于mRNA疫苗，并且还可能具备间隔约2年的重复接种

注: 不同疫苗路线比较仅供展示和讨论参考 (不同疫苗和研究的保护效力终点各有不同).
资料来源: ACIP会议，包括 2023年6月21日(GSK和辉瑞材料), 2024年2月29日(Moderna展示材料), 2024年6月26日(GSK, 辉瑞, Moderna和美国疾控中心CDC展示材料)。2023年2月28日FDA VRBPAC会议(辉瑞展示材料)。
(1) 重症RSV终点: **GSK** (RSV-LRTD ≥2种体征或PI评估为 "严重"), **辉瑞** (RSV-LRTI ≥3种症状/体征), **Moderna** (RSV-LRTI ≥3种症状/体征).
(2) 主要终点: **GSK** (RSV-LRTD ≥2种症状/体征持续≥24小时), **辉瑞** (RSV-LRTI ≥2种症状/体征), **Moderna** (RSV-LRTI ≥2种症状/体征).
(3) 线性回归 (RSV重症): **GSK** (Y = -0.0119x + 1.0142) | **辉瑞** (Y = -0.0204x + 0.8115) | **Moderna** (Y = -0.0219x + 0.8553).
(4) 线性回归 (RSV中度到重症): **GSK** (Y = -0.0103x + 0.8997) | **辉瑞** (Y = -0.008x + 0.7155) | **Moderna** (Y = -0.0212x + 0.8535).
(5) 辉瑞在13.9个月中位随访期内的累积疫苗效力数据未披露(仅披露了第1季和第2季的病例分布，第2季收集的病例仅来自北半球，占第1季RENOIR 3期试验中可评估受试者的约55%；第1季用于效力分析的病例还包括南半球国家)。

CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

6月26日美国免疫实践咨询委员会(ACIP): 进一步曝光的GSK和辉瑞RSV疫苗重复接种问题

- **GSK/辉瑞: 接种重复接种后，中和滴度仅达到峰值水平的约45-60%，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**
  - GSK/辉瑞宣布他们正在进行间隔3年和4年重复接种的三期临床试验，但是保护效力的持久性需要大约每2年就重复接种一次
  - **三叶草生物的Trimer-Tag三聚体技术** (全人源) 有可能解决GSK/辉瑞RSV疫苗上的重复接种问题
- **Moderna/Icosavax: 数据显示他们RSV疫苗重复接种的中和抗体滴度有效, 但是Moderna mRNA 保护效力持久性不足1年，而 Icosavax单价RSV疫苗重复接种无法有效提升RSV-B的中和抗体**



现有RSV疫苗面临的挑战表明能够提供广谱和持久保护效力的高度差异化RSV疫苗拥有重大市场商业化机会

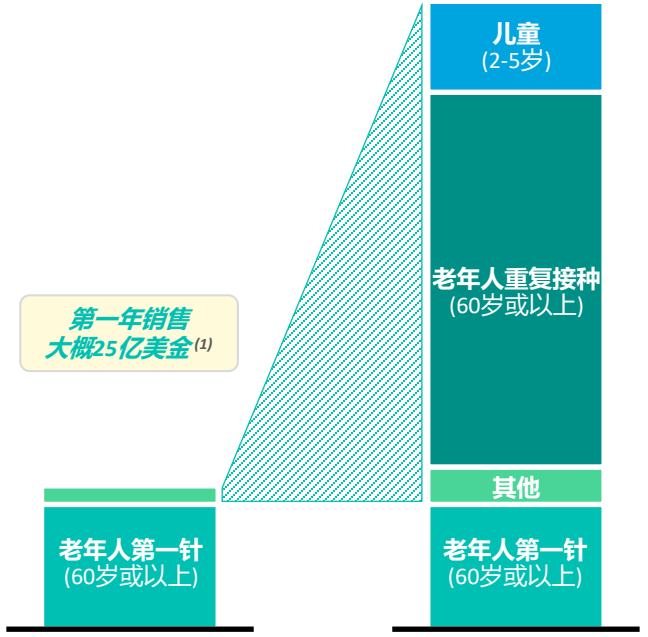
注: **不同疫苗路线比较仅供展示和讨论参考。**Moderna, Icosavax 和辉瑞疫苗中和滴度以每毫升国际单位 (IU/mL) 表示.，GSK 疫苗中和滴度单位以ED60表示。
资料来源: **(1)** Moderna 2024年2月29日公布的ACIP 信息展示；**(2)** Icosavax 2023年6月28日公布的企业介绍，关于IVX-121；**(4)** GSK ACIP Presentation (26-JUN-2024).
(5) Moderna在2024年6月26日的ACIP会议上报告了50岁及以上成人重复接种的免疫原性数据，显示再次接种与首次接种中和滴度的几何平均比(GMR)为RSV-A的1.08(95% CI: 0.99 – 1.17)和RSV-B的0.91(95% CI: 0.84 – 0.99)，符合非劣效性标准(GMR的95%置信区间下限>0.667)。
(6) GSK 2023年6月21日公布的ACIP 信息展示，基于首要终点 (RSV-LRT ≥2 Symptoms/Signs).

CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

全球RSV疫苗商业化机会展望: 显著的市场扩容和多联苗带来的长期机会

- ☑ 显著尚未兑现的市场扩容机会(老年人重复接种 + 儿童): 需要创新技术平台和高度差异化RSV疫苗才能满足
- ☑ 长期 产品生命周期机会 (呼吸道多联苗) 将进一步提升市场份额和商业化价值

全球RSV疫苗商业化市场构成
(根据预估的市场份额展示)



每个细分市场考虑要点

儿童 (2-5岁)
- 更严重的疾病负担: 根据流调研究数据，RSV病毒对儿童的疾病负担超过对老年人群体
- 竞品有限: 使用了水包油佐剂的GSK疫苗安全性非优，而mRNA疫苗保护效力持久性不足，都很有可能限制他们在儿童市场的机会
- 尚未满足的市场机会: 竞对临床还在早期 (辉瑞临床1期/Modernal临床2期)

老年人重复接种 (60岁或以上)
- 最大的细分市场机会: 对老年人的重复接种，未来将主导RSV疫苗厂家可持续性的销售(同流感疫苗一样)
- 刚需的重复接种市场: 重组蛋白路线RSV疫苗目前看来可以提供持久的有效保护效力约2年，表明未来重复接种间隔周期大概每2年一次
- 新厂家的机会: 迄今为止GSK/辉瑞临床数据不支持重复接种，很有可能是因为其使用了 T4-Foldon三聚体标签导致的免疫干扰; 如果新RSV疫苗厂家能够解决重复接种问题，意味着能够占据该重大市场细分机会的机会

其他
- 孕妇免疫: 新生儿RSV市场将以单抗产品为主导
- 高风险 (5-59岁): 对于该群体高风险人士

老年人第一针 (60岁或以上)
- ☑ 已经验证的市场机会: 第一年商业化就取得约25亿美金的销售; 美国以外的市场商业化尚未凸显
- 当渗透率在现有老年人群提升到高水平后，RSV疫苗首针市场机会将主要来自于每年进入老年人组的现有人群
- 尽管目前已有获批产品，但对于具备同类最佳的高度差异化产品(保护效力持久的同时兼备更好的安全性/耐受性)存在重大机会；重新接种的能力提供了便利的优势，避免了在初次接种后需要更换品牌的不便利性。

潜在呼吸道多联苗带来的产品生命周期长期机会

- 如果开发成功，能够提供更广谱保护和接种便利的呼吸道多联苗 是行业发展的大趋势，势必将占据更多市场份额
  - 纵观疫苗发展史，高价次或者多联苗往往能够占据相关疫苗品类市场份额大头(>60%), 例如儿科多联苗vs百白破三联苗，HPV九价vs HPV二价/四价, 三价流感vs四价流感苗, 五价的轮状病毒RotaTeq (RV5) vs Rotarix (RV1), 多价脑膜炎 MenACWY vs MenC, 肺炎球菌多糖疫苗 (PPSV) vs 肺炎球菌多糖结合疫苗
- 重组蛋白技术平台优势: 得益于技术平台优异的安全性，重组蛋白技术更适合增加抗原开发多联苗(mRNA技术平台可能受限于反应原性), VLP技术平台的CMC(化学，生产和控制)工艺复杂(需要很多环节组成)
- 偏肺病毒hMPV和/或者副流感 PIV3: 具备开发成为RSV联苗的可能性; 都属于单核病毒目，都具备相同的三聚体融合(F)抗原，需要稳定的融合前结构; 如果重组蛋白保护效力保持在约2年，则稍微的季节性区别问题不大

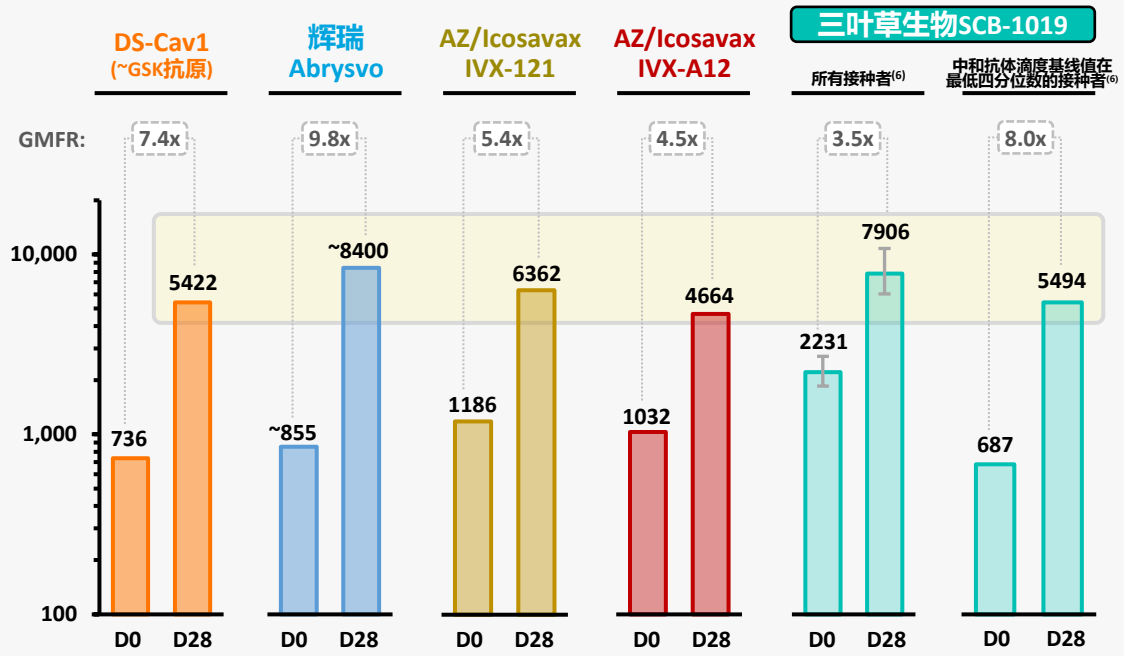
注: 仅供参考和初步讨论。基于估算的相对市场规模仅用于说明目的，可能不成比例。
(1) GSK and 辉瑞2023年第三季度财报, 2023年财报和 2024年1季度财报

三叶草生物RSV疫苗候选苗SCB-1019:
临床1期老年人群体中的初步数据

CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

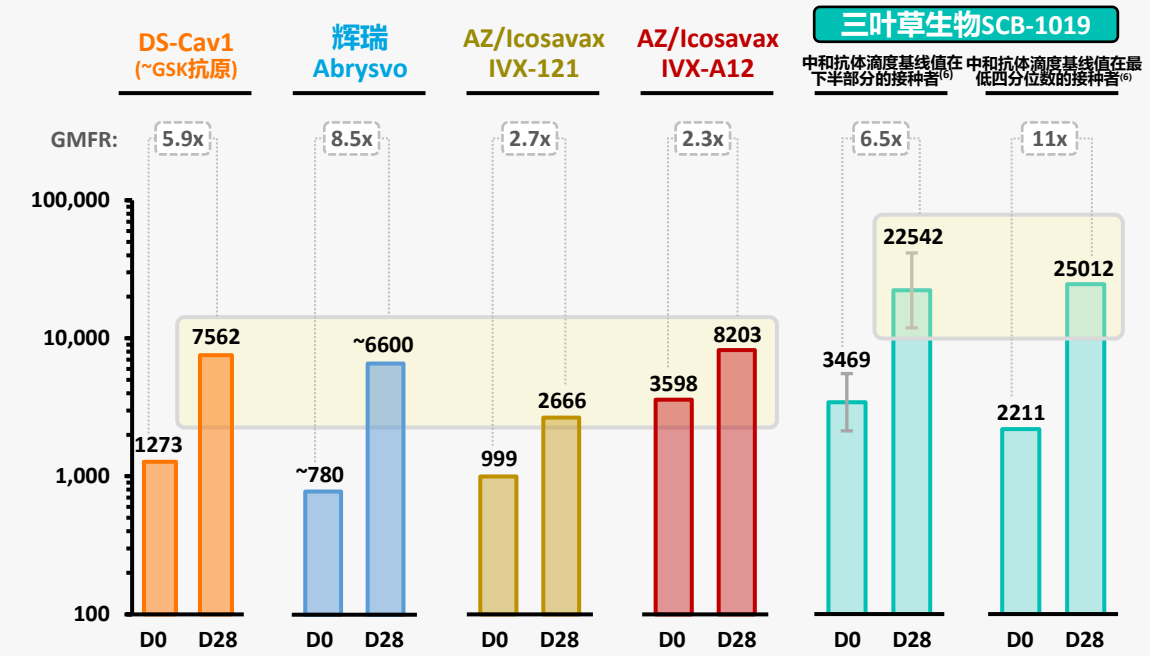
SCB-1019 在老年人群组中的 I 期临床试验数据与其他RSV PreF蛋白疫苗相比，数据相当或可能更优

RSV-A 中和滴度(IU/mL)



☑ SCB-1019与其他优质的RSV PreF蛋白疫苗相比，水平相当

RSV-B 中和滴度(IU/mL)



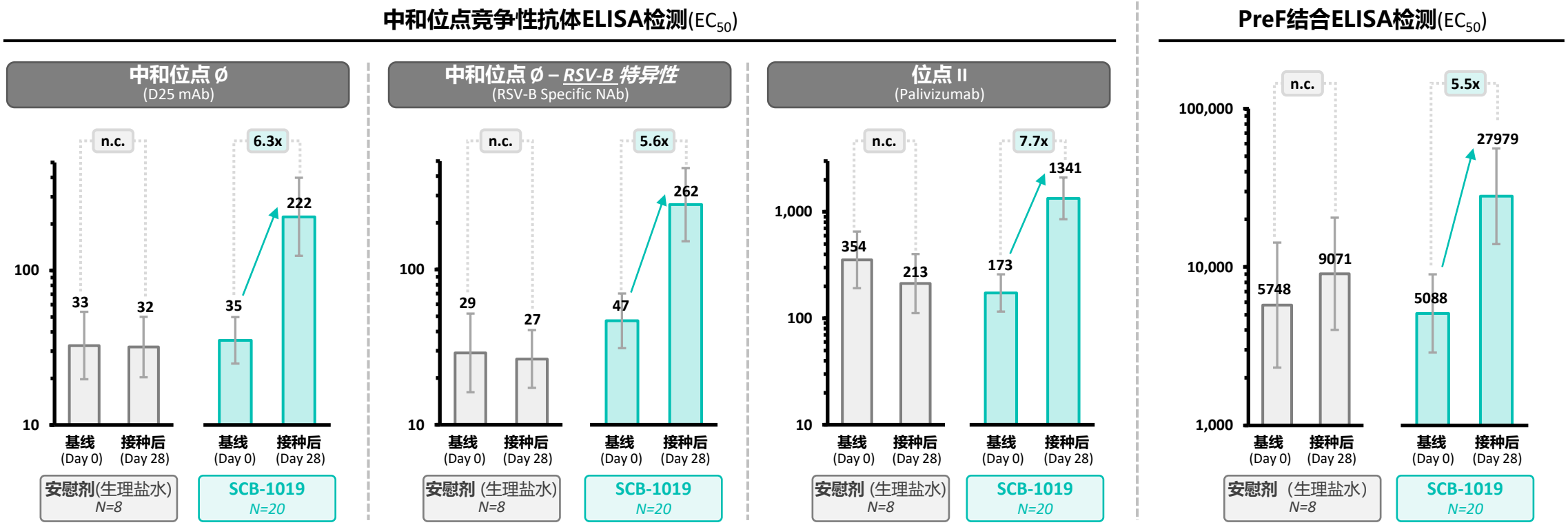
☑ SCB-1019与其他优质的RSV PreF蛋白疫苗相比，水平相当或可能更优

注：交叉试验比较仅供参考。RSV 中和滴度以 IU/mL 表示，通过与 NIBSC 16/284 参考血清进行比较计算得出（各临床试验在不同实验室进行测试）。所示为选定剂量水平下 SCB-1019 的 I 期临床试验数据。柱形代表 GMTs（± 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（所示为 150μg 组数据），[2] 辉瑞 FDA VRBPAC 会议演示，2023 年 2 月 28 日（所示为 120μg 组数据），[3] Icosavax 公司演示，2022 年 6 月 28 日（所示为 75μg 组数据），[4] Icosavax 公司演示，2023 年 5 月 22 日（所示为 225μg 组数据）。[5] DOI: 10.1093/cid/ciae010。[6] 20 名接种者按选定的 SCB-1019 剂量水平入组。所示为基于基线 RSV 中和滴度的下四分位数（n=5）和下半部（n=10）的次层分析。

CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

SCB-1019 I 期临床试验初步数据（老年人群组）

- 中和位点Ø 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

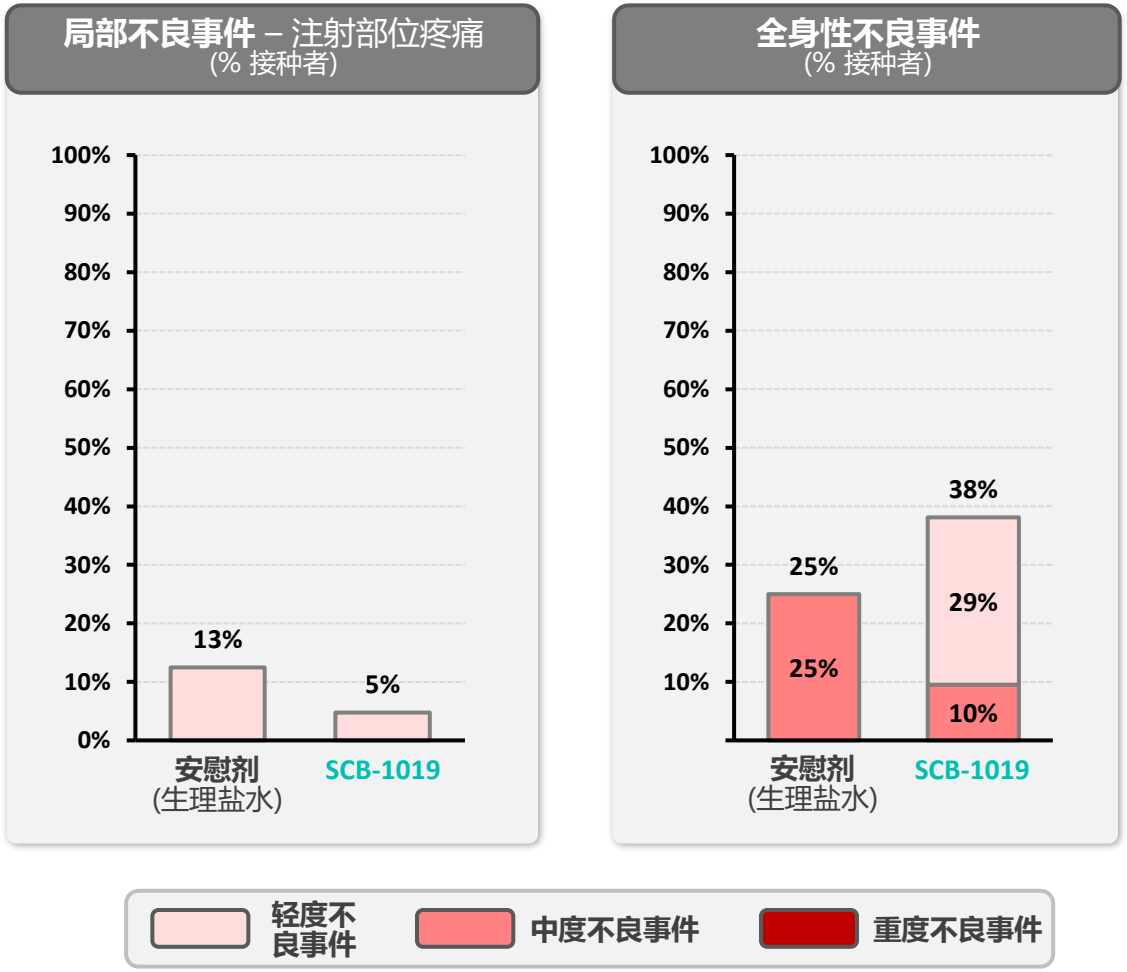


注：柱形代表 GMTs（± 95% 置信区间）。结果显示为探索性 ELISA 检测。显示的是以选定剂量水平入组的 SCB-1019 接种者的 I 期临床试验数据。缩写：GMT（几何平均滴度）、GMFR（几何倍数升高）。

SCB-1019 I 期临床试验初步数据（老年人群组）

安全性和反应原性结果

- ☑ **SCB-1019组的安全性和反应原性良好，与生理盐水安慰剂组相当**
- ☑ **局部和全身不良事件（AEs）普遍轻微且短暂（最常见的不良事件为注射部位疼痛、头痛、疲劳）**
- ☑ **未观察到严重不良事件（SAEs）、特殊关注的不良事件（AESIs）或导致停药的不良事件**

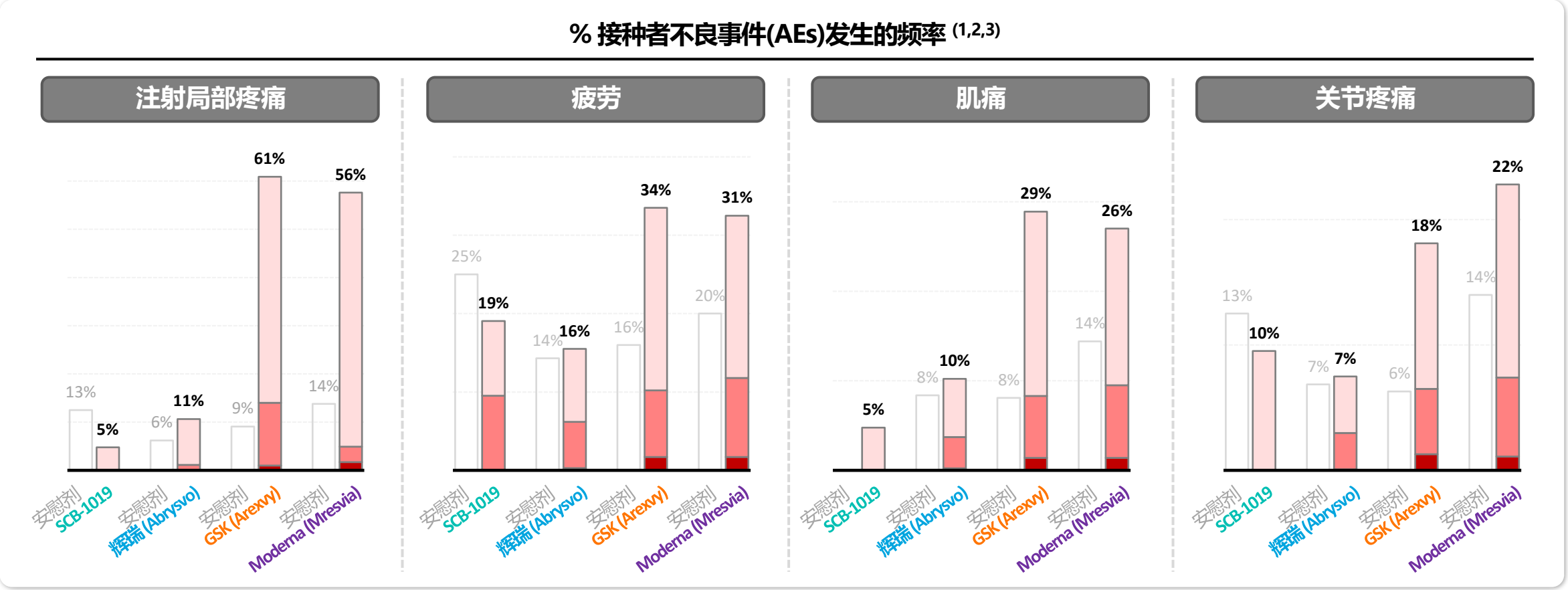


注：交叉试验比较仅供参考。在临床试验中，接种 RSV 疫苗或安慰剂后出现特定不良事件 (AE) 的老年人接种者的百分比。所示为SCB-1019 的 I 期临床试验数据。资料来源 (1) 2023 年辉瑞 VRBPAC 会议 - FDA 简报文件。(2) 2023 年葛兰素史克 VRBPAC 会议 - 赞助商简报文件。(3) Moderna 2024 年 2 月 ACIP 演示文稿（2023 年 4 月 11 日）。

CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

潜在的最佳耐受性特征

- 与目前已获批的水包油佐剂 (2) 和基于mRNA (3) 技术的RSV疫苗相比，SCB-1019具有潜在的差异化和优异的耐受性特征
- 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老年人和儿童



注：交叉试验比较仅供参考。在临床试验中，接种 RSV 疫苗或安慰剂后出现特定不良事件 (AE) 的老年人接种者的百分比。所示为SCB-1019 的 I 期临床试验数据。资料来源 (1) 2023 年辉瑞 VRBPAC 会议 - FDA 简报文件。(2) 2023 年葛兰素史克 VRBPAC 会议 - 赞助商简报文件。(3) Moderna 2024 年 2 月 ACIP 演示文稿（2023 年 4 月 11 日）。

核心摘要

☑ **三叶草生物二价RSV候选疫苗SCB-1019 I 期临床试验中，老年人群组获得了积极的初步免疫原性和安全性数据**

☑ **中国首款进入临床试验阶段并获得积极临床数据的RSV PreF（基于融合前构象的F蛋白）候选疫苗**

☑ **老年人群组(60-85岁)获得的初步数据与今年4月公司公布的于年轻成年人群组(18-59岁)中获得的积极数据一致**

- **研究设计：澳大利亚的 I 期临床试验是一项随机、安慰剂对照的研究，目的是评估 SCB-1019 的安全性、反应原性和免疫原性**

- **48 名接种者**被纳入老年人群组，分别接种了 SCB-1019 或生理盐水安慰剂

- **老年人群组中获得积极的免疫原性数据：二价RSV候选疫苗SCB-1019诱导的RSV-A和RSV-B的中和抗体滴度水平显著提高，分别达到约7,906 IU/mL和46,674 IU/mL**
  - 观察到第0天（接种前）的中和抗体滴度基线值较高，尤其是针对RSV-B，这可能反映了最近临床试验点附近爆发的RSV疫情
  - 对中和抗体滴度基线值最低四分位数的接种者进行次级分析，第28天（接种后）相比第0天（接种前），SCB-1019的RSV-A中和抗体几何倍数升高（GMFRs）高达8倍，RSV-B中和抗体几何倍数升高（GMFRs）高达11倍
  - 与其他优质的蛋白亚单位RSV PreF疫苗相比，三叶草生物的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相当或可能更优

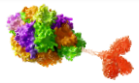
- **安全性和反应原性数据：SCB-1019表现出与生理盐水安慰剂组相当的良好安全性和反应原性**
  - 未观察到严重不良事件（SAEs）、特殊关注的不良事件（AESIs）或导致停药的不良事件

- **完整的澳洲 I 期临床试验数据预计于2024年年底前公布**

CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

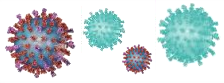
SCB-1019 是一款潜在全球最佳和极具差异化的 RSV 候选疫苗

- 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 (GSK 和 Icosavax 的RSV疫苗使用的 Pre F抗原) 相比较，SCB-1019 的PreF抗原稳定性更具优势
- ✓ 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**

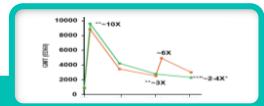


② 广谱的保护 (RSV-A + RSV-B)

- ✓ **需要同时针对 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 RSV-B 的免疫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，很有可能限制相关疫苗在**儿童市场**的发展和接受度
- ✓ **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**未被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剂的保护效力不佳** (中和抗体水平提升不达标)
- ▪ 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**融合前F抗原 (PreF)的稳定技术和生产**开发经验用于开发其他疫苗
- ✓ 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

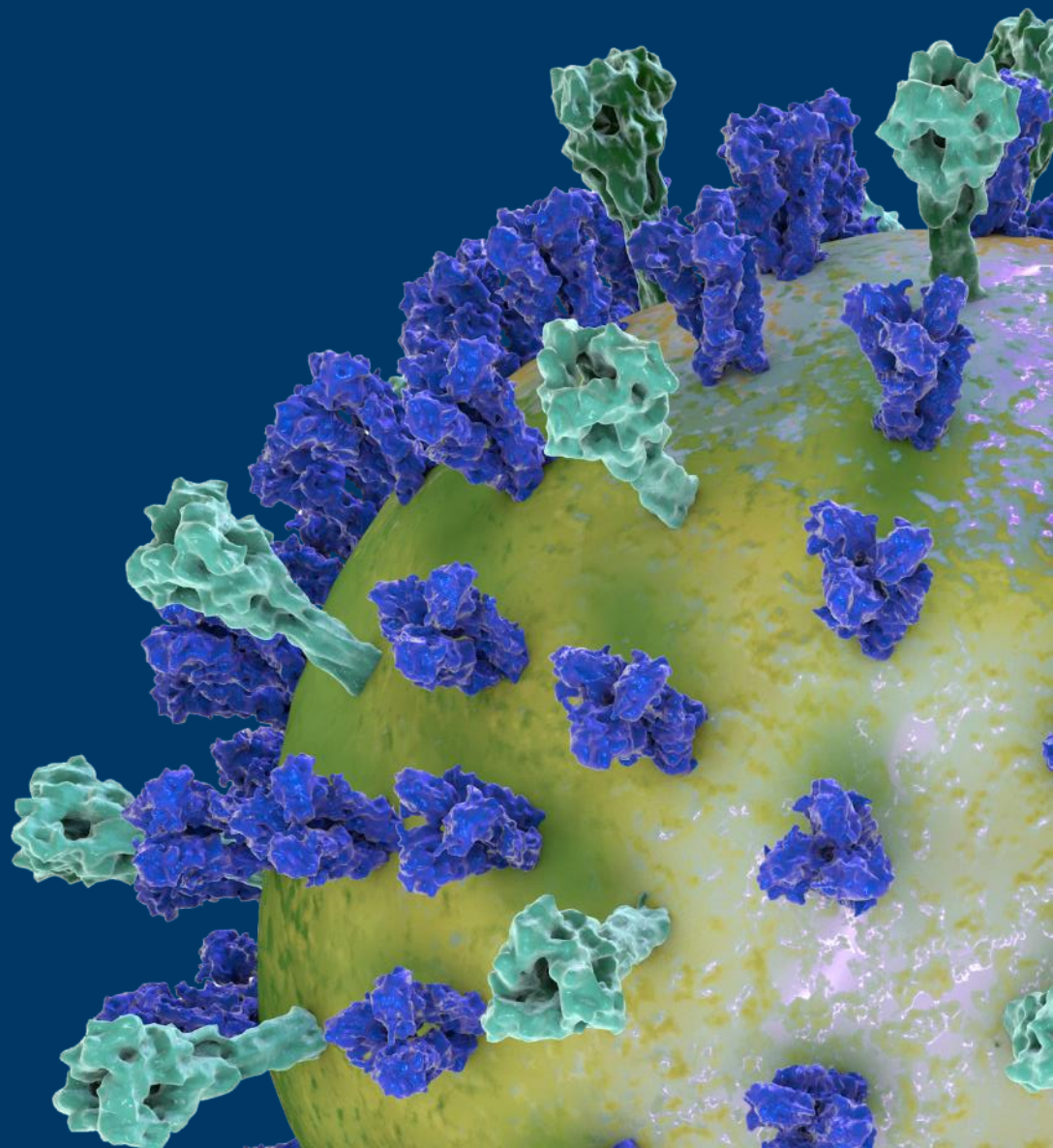
☑潜在持续的差异化优势 & 产品生命周期机会

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 信息展示, NCT04732871. Icosavax 2023年8月8日投资者企业更新

CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

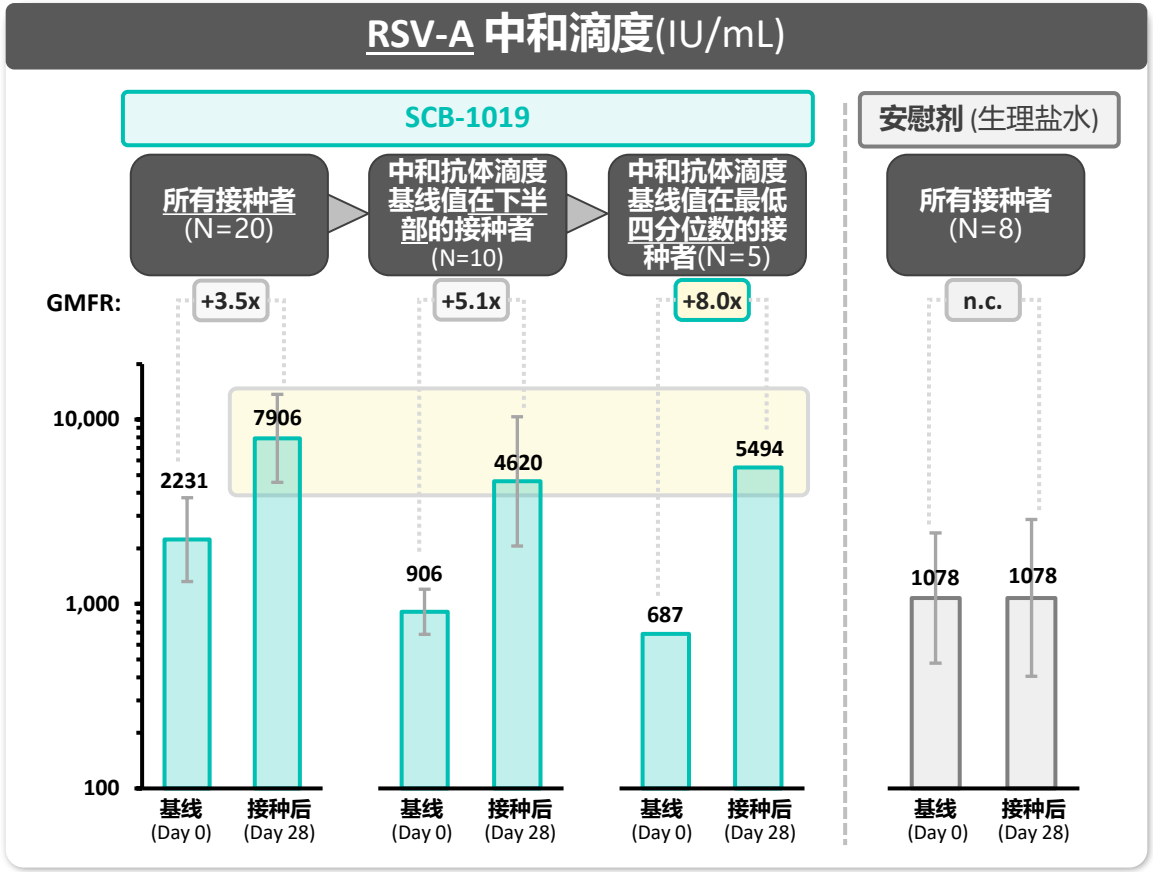
CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

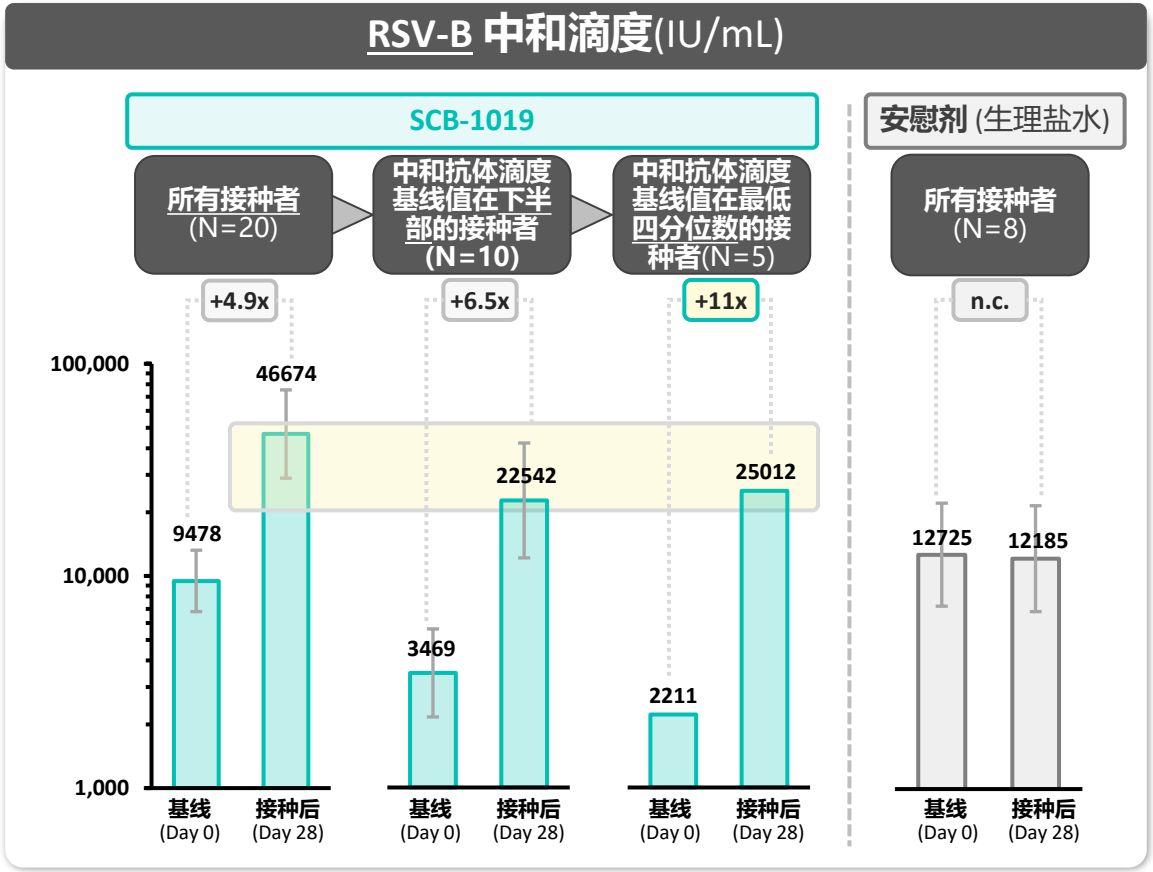
附录



SCB-1019 I 期临床试验初步数据（老年人群组）

- 尽管观察到第0天(接种前)的中和抗体滴度基线值较高，第28天(接种后)SCB-1019诱导的RSV-A和RSV-B中和抗体滴度水平仍显著提高
  - 较高的中和抗体滴度基线值，尤其是针对RSV-B，这可能反映了最近临床试验点附近暴发的RSV疫情
- 在对中和抗体滴度基线值最低四分位数接种者的次级分析中，RSV-A和RSV-B的中和抗体几何倍数升高(GMFRs)分别高达8倍和11倍





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 (± 95%置信区间），数据显示的是以选定剂量水平入组的SCB-1019接种者。
RSV 中和滴度以 IU/mL 表示，通过与 NIBSC 16/284 参考血清比较计算得出。在第三方检测实验室使用经过验证的 RSV 中和检测方法进行检测。

CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

☑ 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，全球首季度销售额已达到约25亿美元**
  (2023年下半年：GSK Arexvy约15亿美元销售额；辉瑞 Abrysvo 约8.9亿美元销售额[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**

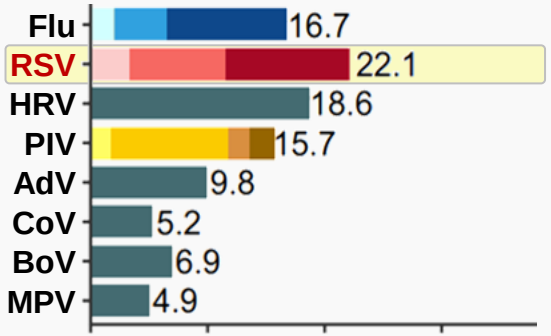
(1) GSK和辉瑞2023年3季度业绩公告
(2) 华尔街投行研究发布了全球老年人RSV疫苗市场的预测，其中Cowen Research – US$130亿 (2023年2月)，Jefferies – US$150亿 (2023年7月)。

中国及全球 RSV 疫苗市场潜力巨大

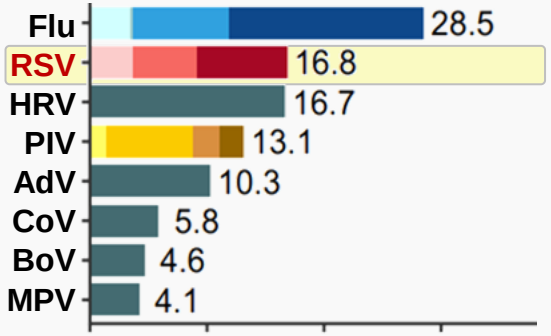
- 在中国，RSV是病毒性肺炎的主要成因，潜在影响超过3.4亿人
- 中国市场充满机遇：三叶草生物自研的 SCB-1019 是中国首款 RSV PreF (基于融合前构象的F蛋白) 候选疫苗并已推进至临床试验，且率先公布了积极的临床试验初步数据

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)

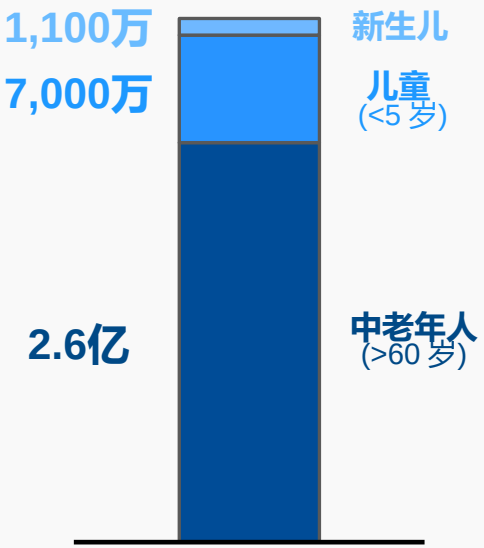


病毒性急性呼吸道感染 (ARIs) 成因分布%
(2009-2019)



在中国和全球的潜在重磅机会

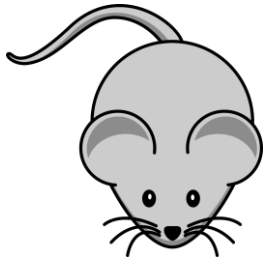
在中国有 >3.4亿的目标人群 (2)

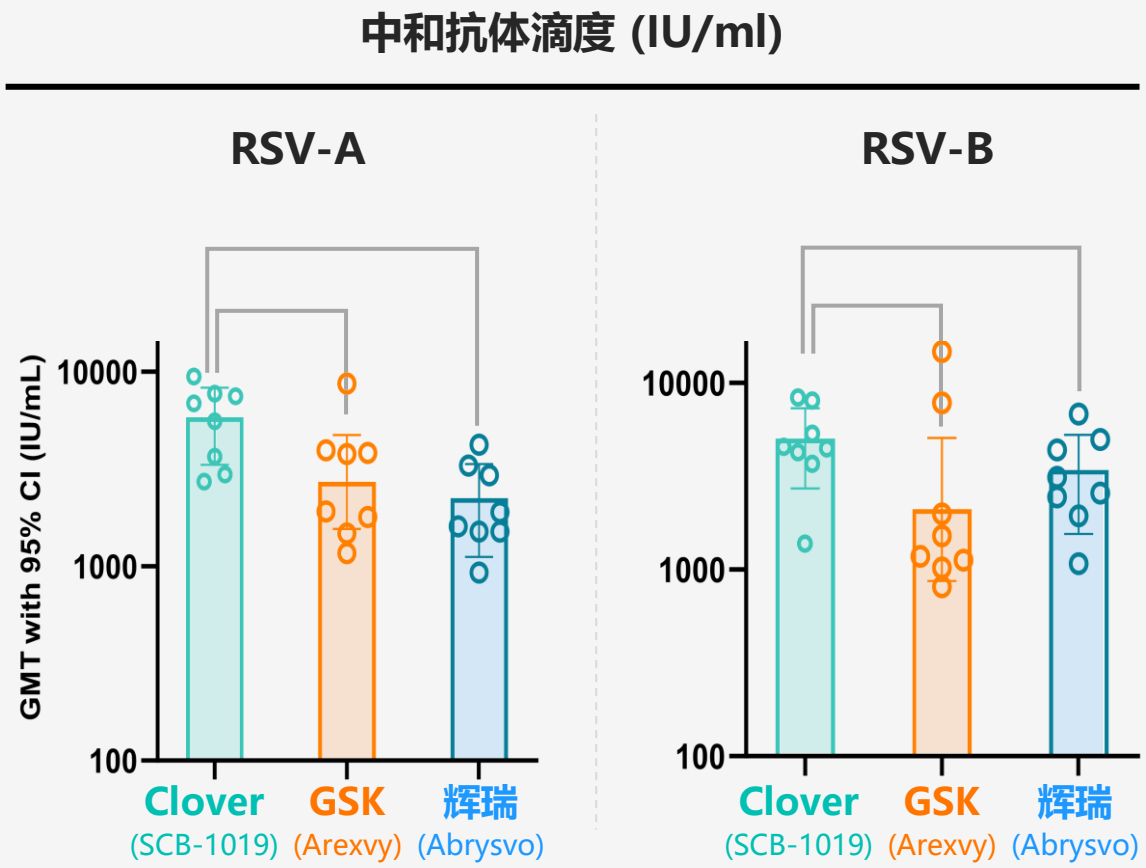


>150亿人民币
中国潜在RSV疫苗销售峰值 (3)

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 5000万剂每年 (约为流感市场的一半) 及中国平均价格为350人民币每剂 (定价介于流感 [~RMB 120-200/剂] 和肺炎联苗 [~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)。

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





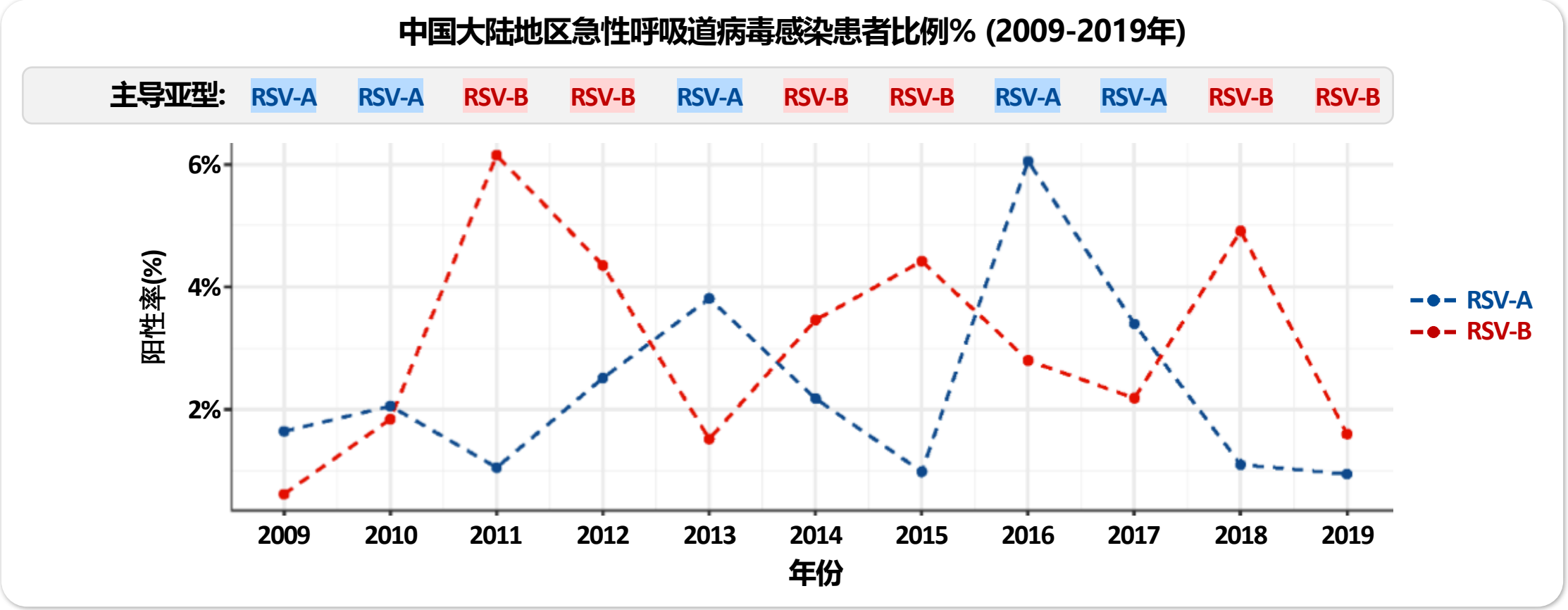
☑ SCB-1019 与 GSK / 辉瑞的RSV疫苗相比水平相当

注: 三叶草生物临床前研究。三叶草生物RSV候选疫苗SCB1019同已经商业化的RSV疫苗产品：GSK的Arexvy和辉瑞的Abrysvo小鼠实验的头对头比较。小鼠带有RSV-A型活毒株，在大约3个月后，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水平。三叶草生物的SCB-1019 (0.36µg), GSK的Arexvy和辉瑞的Abrysvo 注射剂量相同。抗体几何平均滴度(GMT) ± 95% 置信区间(95% CI) 展现抗体滴度。

CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

❷ 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

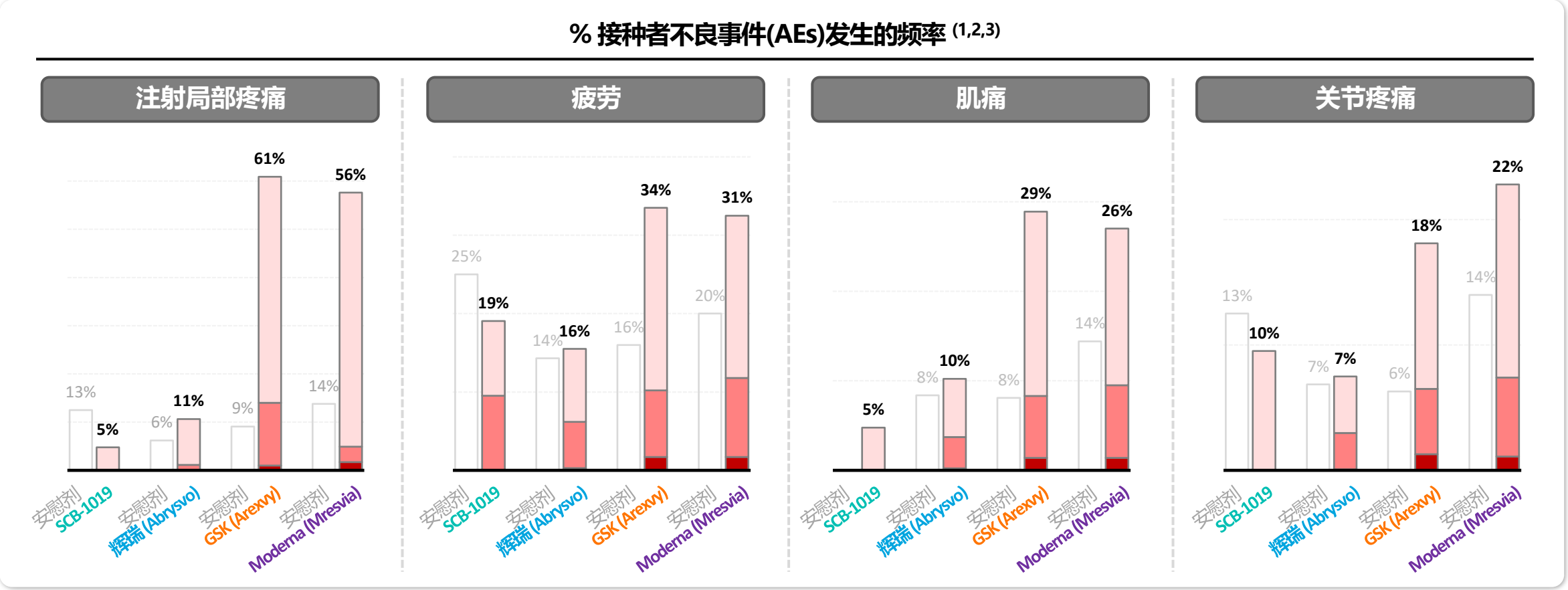


注: RSV亚型比较来自于2009–2019年中国大陆地区110,058位急性呼吸道病毒感染患者测试。
资料来源: Li et al., Nature Communications, 2021 (DOI: 10.1038/s41467-021-25120-6).

CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

3 潜在的最佳耐受性特征

- 与目前已获批的水包油佐剂 (2) 和基于mRNA (3) 技术的RSV疫苗相比，SCB-1019具有潜在的差异化和优异的耐受性特征
- 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老年人和儿童

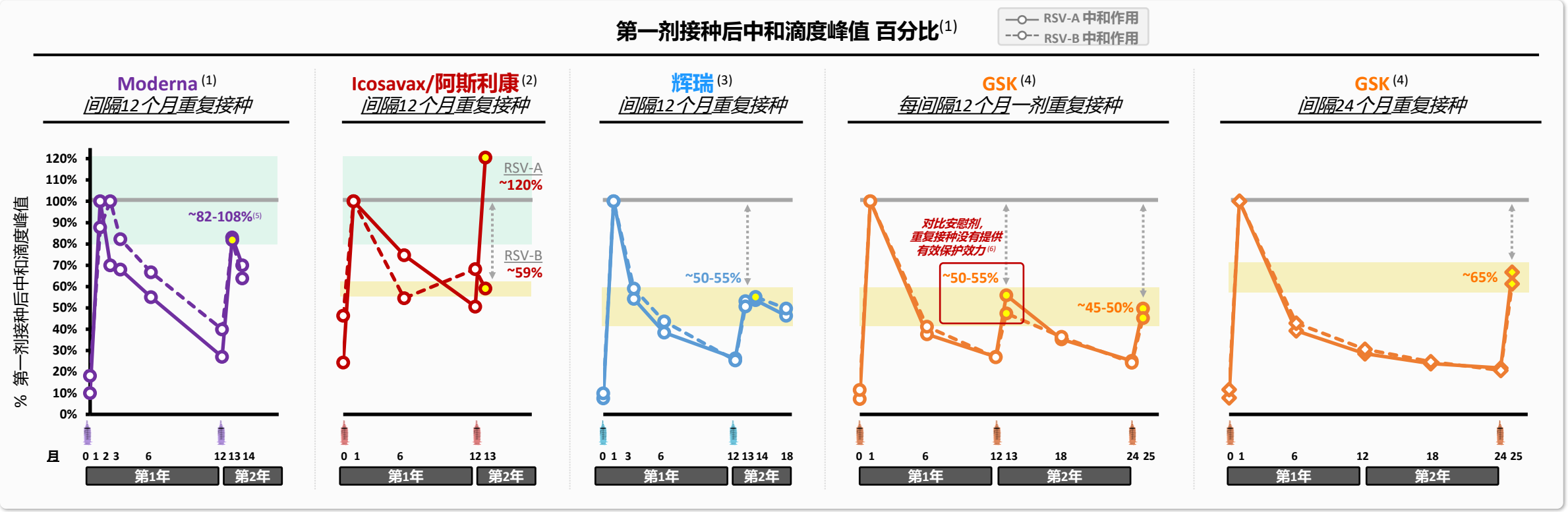


注：交叉试验比较仅供参考。在临床试验中，接种 RSV 疫苗或安慰剂后出现特定不良事件 (AE) 的老年人接种者的百分比。所示为SCB-1019 的 I 期临床试验数据。资料来源 (1) 2023 年辉瑞 VRBPAC 会议 - FDA 简报文件。(2) 2023 年葛兰素史克 VRBPAC 会议 - 赞助商简报文件。(3) Moderna 2024 年 2 月 ACIP 演示文稿（2023 年 4 月 11 日）。

CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

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）

- **GSK/辉瑞: 接种重复接种后，中和滴度仅达到峰值水平的约45-60%，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**
  - GSK/辉瑞宣布他们正在进行间隔3年和4年重复接种的三期临床试验，但是保护效力的持久性需要大约每2年就重复接种一次
  - **三叶草生物的Trimer-Tag三聚体技术** (全人源) 有可能解决GSK/辉瑞RSV疫苗上的重复接种问题
- **Moderna/Icosavax: 数据显示他们RSV疫苗重复接种的中和抗体滴度有效，但是Moderna mRNA 保护效力持久性不足1年，而 Icosavax单价RSV疫苗重复接种无法有效提升RSV-B的中和抗体**



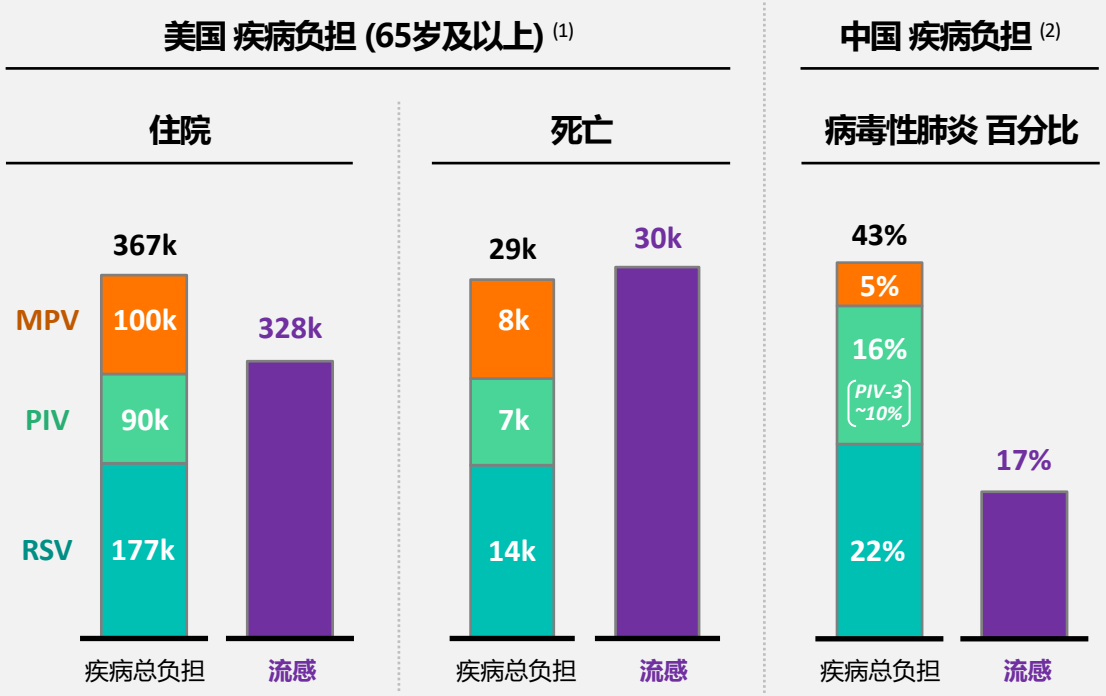
现有RSV疫苗面临的挑战表明任何能够提供广谱和持久保护效力的重复接种拥有重大市场商业化机会

注: **不同疫苗路线比较仅供展示和讨论参考。**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ED60表示。
资料来源: **(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；**(4)** GSK ACIP Presentation (26-JUN-2024).
(5) Moderna在2024年6月26日的ACIP会议上报告了50岁及以上成人重复接种的免疫原性数据，显示再次接种与首次接种中和滴度的几何平均比(GMR)为RSV-A的1.08(95% CI: 0.99 – 1.17)和RSV-B的0.91(95% CI: 0.84 – 0.99)，符合非劣效性标准(GMR的95%置信区间下限>0.667)。
(6) GSK 2023年6月21日公布的ACIP 信息展示，基于首要终点 (RSV-LRT ≥2 Symptoms/Signs).

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	☑ 这 3 种病毒都属于单核病毒目 ☑ 这 3 种病毒都会引起症状性呼吸道疾病
抗原	☑ 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	☑ 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	☑ 老年人和婴幼儿风险最高



☑全球和中国范围内 （RSV+PIV+MPV）疾病总负担与流感相似或更高

(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 proxi. [E] https://www.cdc.gov/rsv/research/us-surveillance.html [F] Compilated 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.

老年人群组接种RSV疫苗 临床3期的保护效力：*参考数据摘要*

疫苗对 “严重” RSV感染的保护效力 (1)

	GSK (AREXVY) RSV-LRTD ≥2 种体征或PI评估为严重					辉瑞 (ABRYSVO) RSV-LRTI ≥3 种症状/体征					Moderna (MRESVIA) RSV-LRTD ≥3种症状					
三期中位随访期:	6.7 个月	12.0 个月	14.0 个月	17.8 个月	23.3 个月	7.1 个月		12.0 个月	13.9 个月	16.4 个月	3.7 个月		8.6 个月		12.0 个月	18.8 个月
疫苗保护效力 (95% CI)	**94.1%** (62.4 – 99.9)	--	**84.6%** (56.4 – 96.1)	**78.8%** (52.6 – 92.0)	**74.9%** (48.4 – 89.2)	**85.7%** (32.0 - 98.7)	**88.9%** (--)	**86.0%** (63.0 - 96.0)	~84% (3) (--)	**81.5%** (48.2 - 80.0)	**82.4%** (34.8 - 95.3)	**80.9%** (50.1 - 92.7)	**63.0%** (37.3 - 78.2)	**61.1%** (34.7 - 76.8)	**55.0%** (31.0 - 71.0)	**49.9%** (27.8 - 65.6)
案例：接种疫苗	**1** (12,466 Subj.)	--	**4** (12,469 Subj.)	**7** (12,469 Subj.)	**9** (12,468 Subj.)	**2** (16,466 Subj.)	**2** (~18,000 Subj.)	--	**5** (~10,000 Subj.)	**10** (--)	**3** (17,572 Subj.)	**5** (17,561 Subj.)	**19** (18,112 Subj.)	**20** (18,074 Subj.)	--	**46** (18,181 Subj.)
案例：接种安慰剂	**17** (12,494 Subj.)	--	**33** (12,498 Subj.)	**48** (12,498 Subj.)	**54** (12,498 Subj.)	**14** (16,308 Subj.)	**18** (~18,000 Subj.)	--	**32** (~10,000 Subj.)	**54** (--)	**17** (17,516 Subj.)	**26** (17,503 Subj.)	**51** (18,045 Subj.)	**51** (18,010 Subj)	--	**91** (18,132 Subj.)
参考	*ACIP 会议 2023年6月21日 (GSK 材料)*	--	*ACIP 会议 2023年6月21日 (GSK 材料)*	*ACIP 会议 2023年6月21日 (GSK 材料)*	*ACIP 会议 2024年6月26日 (GSK 材料)*	*VRBPAC 会议 2023年2月28日 (辉瑞 材料)*	*ACIP 会议 2023年6月21日 (辉瑞 材料)*	*ACIP 会议 2024年6月26日 (CDC 材料)*	*ACIP 会议 2023年6月21日 (辉瑞 材料)*	*ACIP 会议 2024年6月26日 (辉瑞 材料)*	*ACIP 会议 2024年6月26日 (Moderna Present)*	*ACIP 会议 2024年6月26日 (Moderna Present)*	*ACIP 会议 2024年2月29日 (Moderna Present)*	*ACIP 会议 2024年6月26日 (Moderna Present)*	*ACIP 会议 2024年6月26日 (CDC 材料)*	*ACIP 会议 2024年6月26日 (Moderna Present)*

疫苗对 “中度-重度” RSV感染的保护效力(2)

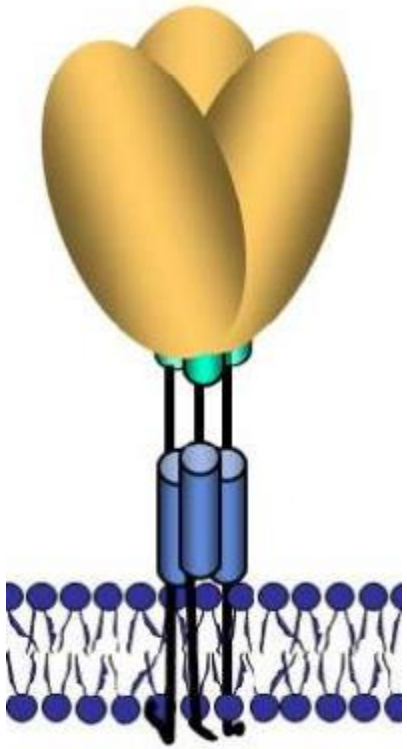
	GSK (AREXVY) RSV-LRTD ≥2种症状/体征持续≥24小时					辉瑞 (ABRYSVO) RSV-LRTI ≥ 2 种症状/体征					Moderna (MRESVIA) RSV-LRTD ≥2 种症状					
三期中位随访期:	6.7 个月	12.0 个月	14.0 个月	17.8 个月	23.3 个月	7.1 个月		12.0 个月	13.9 个月	16.4 个月	3.7 个月		8.6 个月		12.0 个月	18.8 个月
疫苗保护效力 (95% CI)	**82.6%** (57.9 - 94.1)	**79.0%** (58.0 - 90.0)	**77.3%** (60.2 - 89.0)	**67.2%** (48.2 - 80.0)	**67.7%** (52.3 - 78.7)	**66.7%** (28.8 - 85.8)	**65.1%** (--)	**62.0%** (41.0 - 76.0)	~63% (3) (--)	--	**83.7%** (66.0 - 92.2)	**78.7%** (62.8 - 87.9)	**63.3%** (48.7 - 73.7)	**62.5%** (47.7 - 73.1)	**56.0%** (42.0 - 67.0)	**50.3%** (37.5 - 60.7)
案例：接种疫苗	**7** (12,466 Subj.)	--	**15** (12,469 Subj.)	**30** (12,469 Subj.)	**32** (12,468 Subj.)	**11** (16,308 Subj.)	**15** (~18,000 Subj)	--	**38** (~10,000 Subj.)	--	**9** (17,572 Subj.)	**15** (17,561 Subj.)	**47** (18,112 Subj.)	**48** (18,074 Subj.)	--	**113** (18,181 Subj.)
案例：接种安慰剂	**40** (12,494 Subj.)	--	**85** (12,498 Subj.)	**139** (12,498 Subj.)	**154** (12,498 Subj.)	**33** (16,308 Subj.)	**43** (~18,000 Subj)	--	**88** (~10,000 Subj)	--	**55** (17,516 Subj.)	**70** (17,503 Subj.)	**127** (18,045 Subj.)	**127** (18,010 Subj)	--	**225** (18,132 Subj.)
参考	*ACIP 会议 2023年6月21日 (GSK 材料)*	*ACIP 会议 2024年6月26日 (CDC 材料)*	*ACIP 会议 2023年6月21日 (GSK 材料)*	*ACIP 会议 2023年6月21日 (GSK 材料)*	*ACIP 会议 2024年6月26日 (GSK 材料)*	*VRBPAC 会议 2023年2月28日 (辉瑞 材料)*	*ACIP 会议 2023年6月21日 (辉瑞 材料)*	*ACIP 会议 2024年6月26日 (CDC 材料)*	*ACIP 会议 2023年6月21日 (辉瑞 材料)*	--	*ACIP 会议 2024年6月26日 (Moderna Present)*	*ACIP 会议 2024年6月26日 (Moderna Present)*	*ACIP 会议 2024年2月29日 (Moderna Present)*	*ACIP 会议 2024年6月26日 (Moderna Present)*	*ACIP 会议 2024年6月26日 (CDC 材料)*	*ACIP 会议 2024年6月26日 (Moderna Present)*

注：交叉试验比较仅供参考（**不同疫苗和研究的保护效力终点不同**）。
(1) 严重 RSV感染 终点：**GSK**（RSV-LRTD ≥2种体征或PI评估为 “严重”）、**辉瑞**（RSV-LRTI ≥3种症状/体征）、**Moderna**（RSV-LRTD ≥3种症状）。
(2) 主要终点：**GSK**（RSV-LRTD ≥2种症状/体征持续≥24小时）、**辉瑞**（RSV-LRTI ≥2种症状/体征）、**Moderna**（RSV-LRTD ≥2种症状）。
(3) 辉瑞未披露 13.9 个月中位随访期的累积疫苗保护效力数据（仅披露了第 1 季和第 2 季的病例分布，第 2 季收集的病例仅来自北半球，约占第 1 季RENOIR 3 期研究可评估受试者的 55%；第 1 季针对保护效力分析收集的病例也包括南半球国家）。

CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

许多病毒和病原体的表面抗原都是 天然三聚体的结构，而开发疫苗最关键的目标是保持抗原天然的结构

病毒和病原体 天然三聚体结构 的表面抗原



S抗原

HA抗原

F抗原

gE抗原

gB抗原

gB抗原

gB抗原

Pgp3抗原

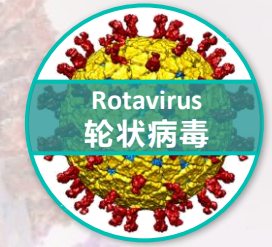
PorB抗原

F抗原

F抗原

Fiber抗原

F抗原



VP8抗原

G抗原

E抗原

GP抗原

GP抗原

F抗原

F抗原

Gp120/41抗原

CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

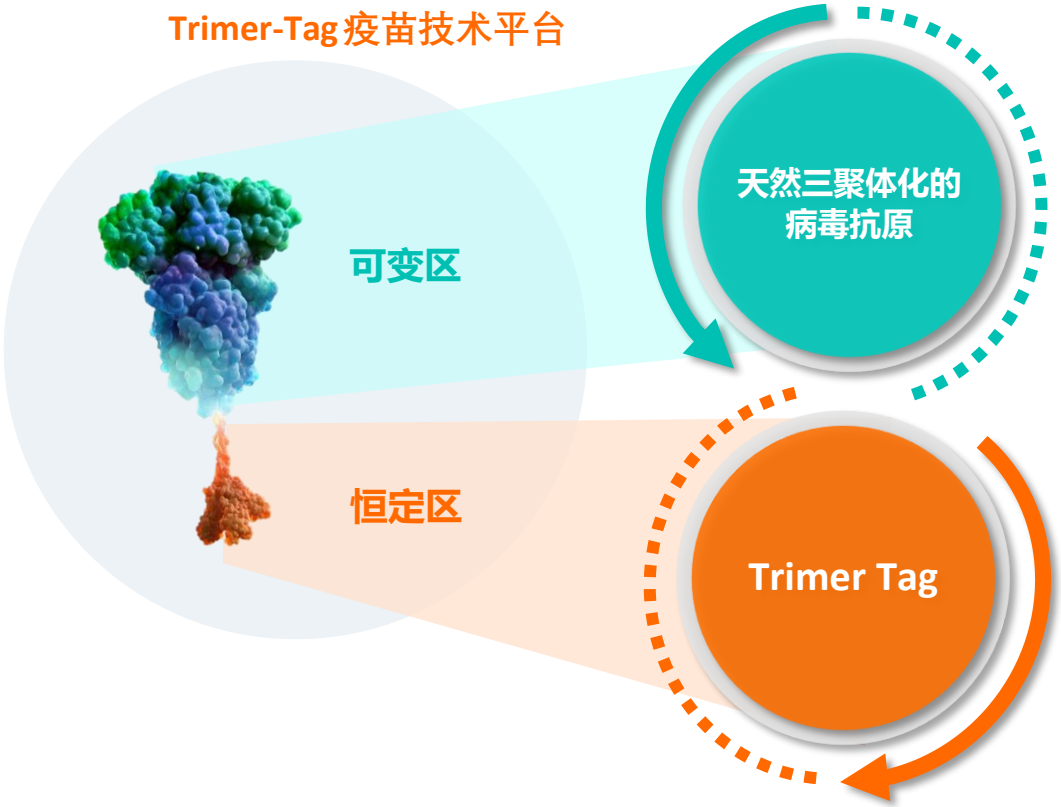
Trimer-Tag（蛋白质三聚体化） 疫苗开发技术平台

- 该技术平台用于开发基于 **有天然三聚体结构抗原的病毒和病原体** 的 **重组蛋白疫苗**

✓ **高度差异化疫苗技术平台：** 是**全球唯一一个**利用**人源+共价三聚体化标签**的重组蛋白疫苗技术、共价的结合可保持稳定天然三聚体抗原的结构（**可诱导强烈和精准的中和免疫应答**）、并不产生预存免疫的问题（**可持续接种加强 + 拥有安全性优势**）

✓ **技术已被验证：** **该技术平台已通过新冠疫苗（SCB-2019）全面验证**，该疫苗已在中国获得紧急使用授权

Trimer-Tag疫苗技术平台



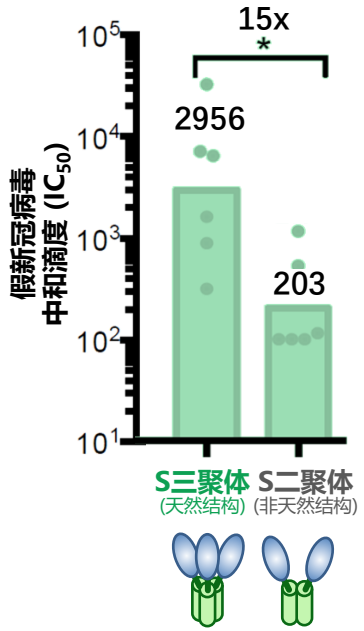
20+ 潜在病毒抗原

- 冠状病毒
- 呼吸道合胞病毒
- 人副流感病毒
- 人类偏肺病毒
- 流感病毒
- 尼帕病毒
- 单纯疱疹病毒
- 狂犬病毒
- 拉沙热病毒

- ✓ **可以三聚体化*任何目的抗原蛋白**
- ✓ **获得稳定**的共价连接和**类天然三聚体结构**的病毒抗原
- ✓ **人源性**带来良好的安全特性，在多项II/III期临床试验中**未观察到ADA和预存免疫**
- ✓ 可通过哺乳动物细胞表达的**分泌型**三聚体融合蛋白；利用**亲和性纯化**的方式提高抗原纯度

强烈的中和免疫应答

与非天然结构的抗原（例如二聚体刺突蛋白）[1]相较，三聚体化的类天然刺突抗原可诱导显著的免疫应答



注: 具有天然三聚体刺突抗原的代表性病毒列表是说明性的，但并不详尽。缩写：ADA（抗药性抗体）
"三聚体"指由同一物质的三个分子或离子组合或结合而成的分子或阴离子。三聚是一种化学反应，使用三个相同的分子聚合成一个单一的三聚体。由两个或两个以上最初编码为单独蛋白质的基因连接而成，且由三个相同的简单部分组成的蛋白质称为"三聚体融合蛋白"。三聚体化标签指来自前胶原蛋白的C端－前肽结构域的蛋白质标记（Trimer-Tag），能够自聚组装成由二硫键连接的三聚体。
1)在小鼠中接种两剂S三聚体(三聚体化的SARS-CoV-2刺突蛋白)或S二聚体(Fc化的SARS-CoV-2刺突蛋白)的第0天和第21天，小鼠对SARS-CoV-2假病毒的中和抗体反应。数据基于第35天(第二剂后14天)收集的血清。

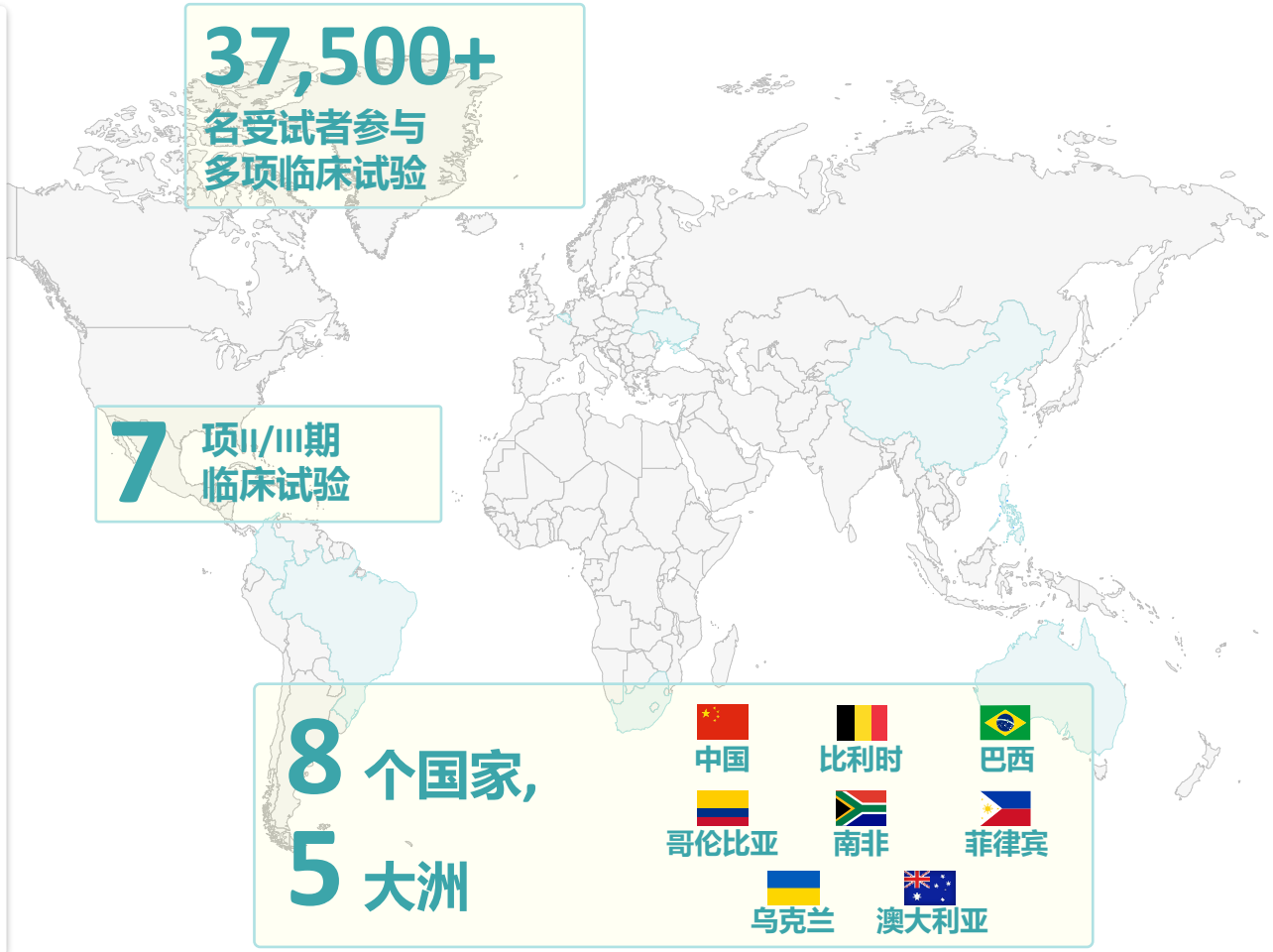
CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

Trimer-Tag: 在中国和全球临床试验中拥有丰富和广泛的接种经验

- 广泛人群的接种经验（老年人，成年人，青少年，基础疾病人群等）
- 唯一在欧洲获得临床批件的中国疫苗企业

Trimer-Tag疫苗覆盖广泛年龄层的II/III期临床开发经验

		受试者数量
年龄层以及健康状况	成年及老年人 (18+ 岁)	N = 30,000+ [1]
	青少年 (12-17 岁)	N = 1,250+
	基础疾病人群 [2]	N = 2,000+ [2]
重复接种设定	既往新冠感染史 自然感染 + SCB-2019	N = 14,250+ [1]
	既往接种灭活疫苗 2-3x 灭活疫苗 + SCB-2019	N = 700+
	既往接种病毒载体疫苗 2x 阿斯利康疫苗 + SCB-2019	N = 500+
	既往接种SCB-2019 2x SCB-2019 + SCB-2019	N = 2,750+



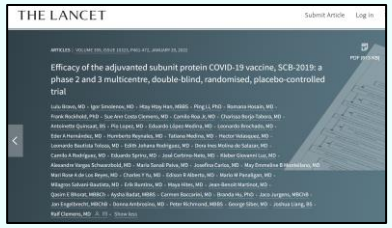
(1) SCB-2019 (三叶草新冠疫苗) 共有30,128名成年及老年受试者参与了II/III期SPECTRA试验，其中包括了14,622名有既往新冠感染史的受试者。
(2) 参与了II/III期SPECTRA试验。合并疾病（与严重新冠的高风险有关）包括慢性肾病、慢性阻塞性肺疾病、肥胖（BMI ≥30 kg/m2）、严重心脏相关状况包括高血压、心衰、冠状动脉疾病或心肌病变、以及2型糖尿病。

获得国际专业机构的认可和支持

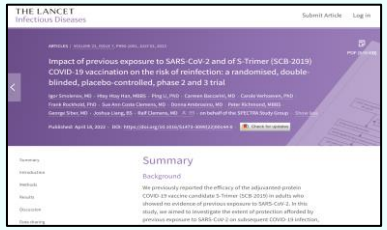
Trimer-Tag 技术多次发表在全球最知名的科学杂志（包括柳叶刀）

Lancet 柳叶刀

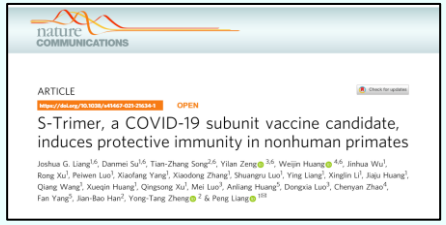
Lancet 柳叶刀



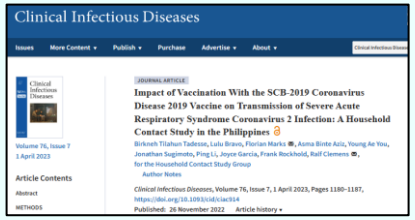
Lancet Inf Diseases 柳叶刀-感染病学



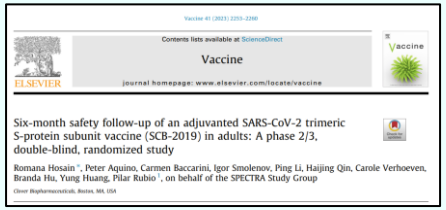
Nature Communications 自然沟通



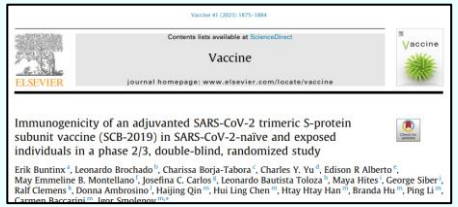
Clinical Infectious Diseases



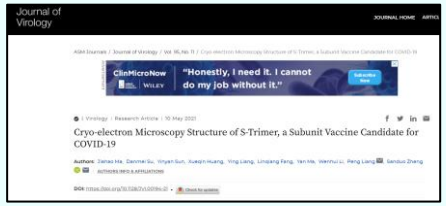
Vaccine



Vaccine



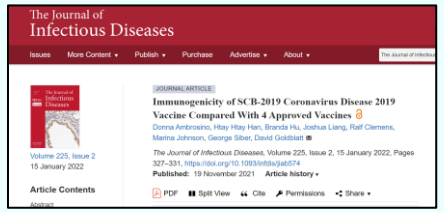
Journal of Virology



Open Forum Inf Diseases (OFID)

Journal of Inf Diseases (JID)

Journal of Inf Diseases (JID)



Virology

✔ 获得来自 CEPI 3.97亿美元的资金以支持对三叶草疫苗平台的搭建（蛋白质三聚体化技术，疫苗生产能力）

CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

CLOVER BIOPHARMACEUTICALS

谢谢!