



SCB-1019 (二价RSV PreF-三聚体亚单位候选疫苗):
老年人群组 I 期临床试验数据

2024年6月18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 名受试者入组了老年人群组，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暴发的RSV疫情
- 对中和抗体滴度基线值最低四分位数的受试者进行次级分析，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

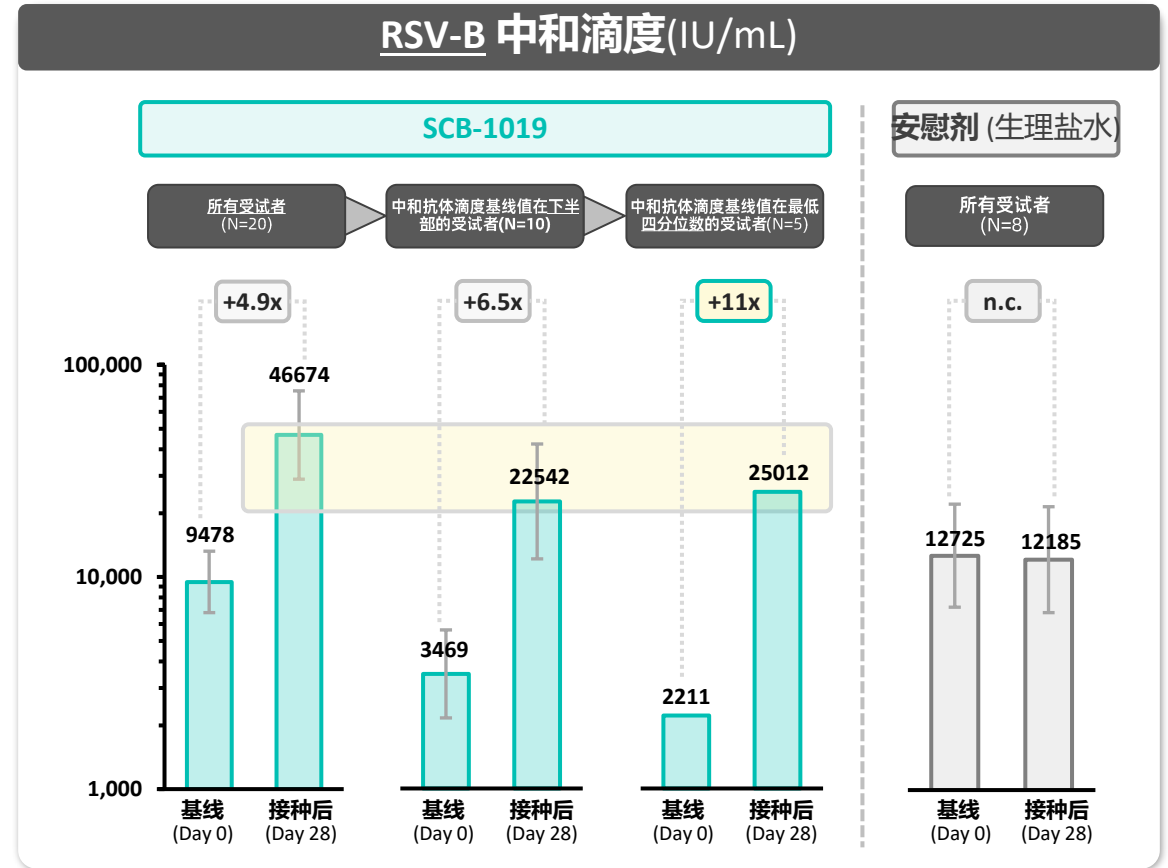
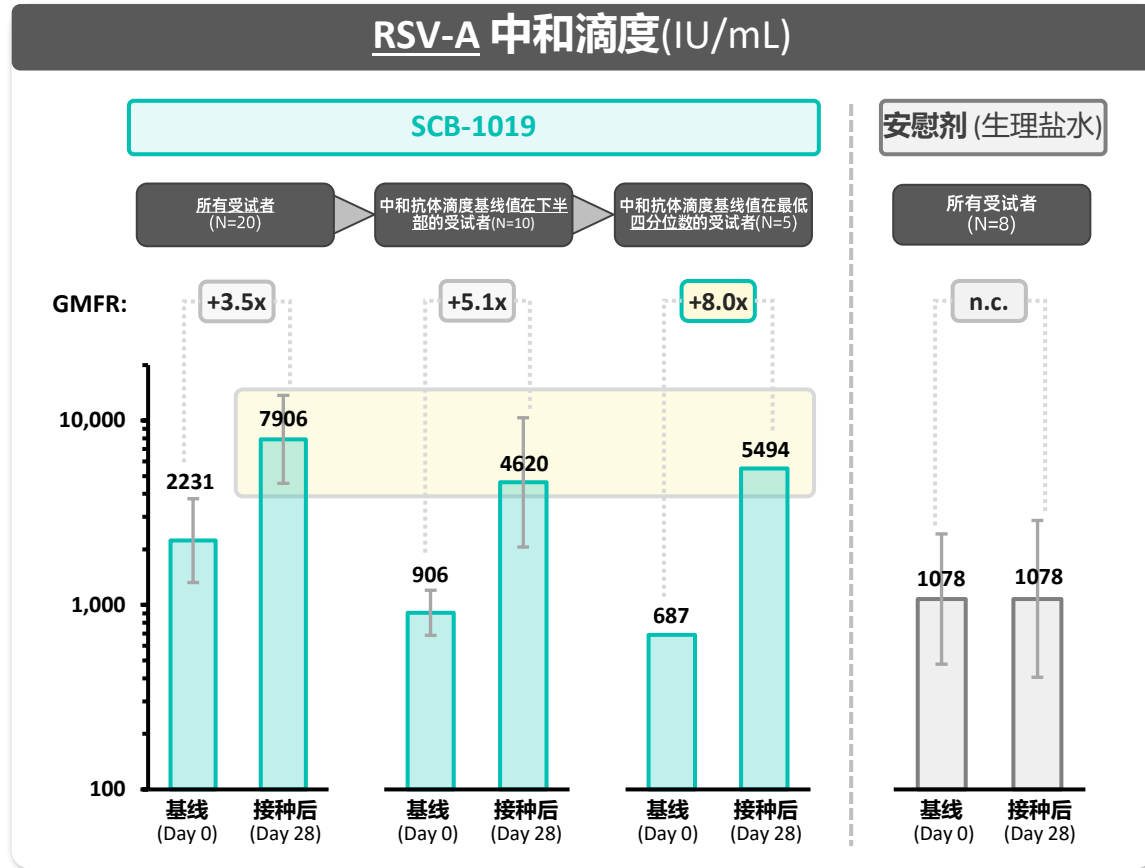
- **安全性和反应原性数据：** SCB-1019表现出与生理盐水安慰剂组相当的良好安全性和反应原性

- 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年年底公布**

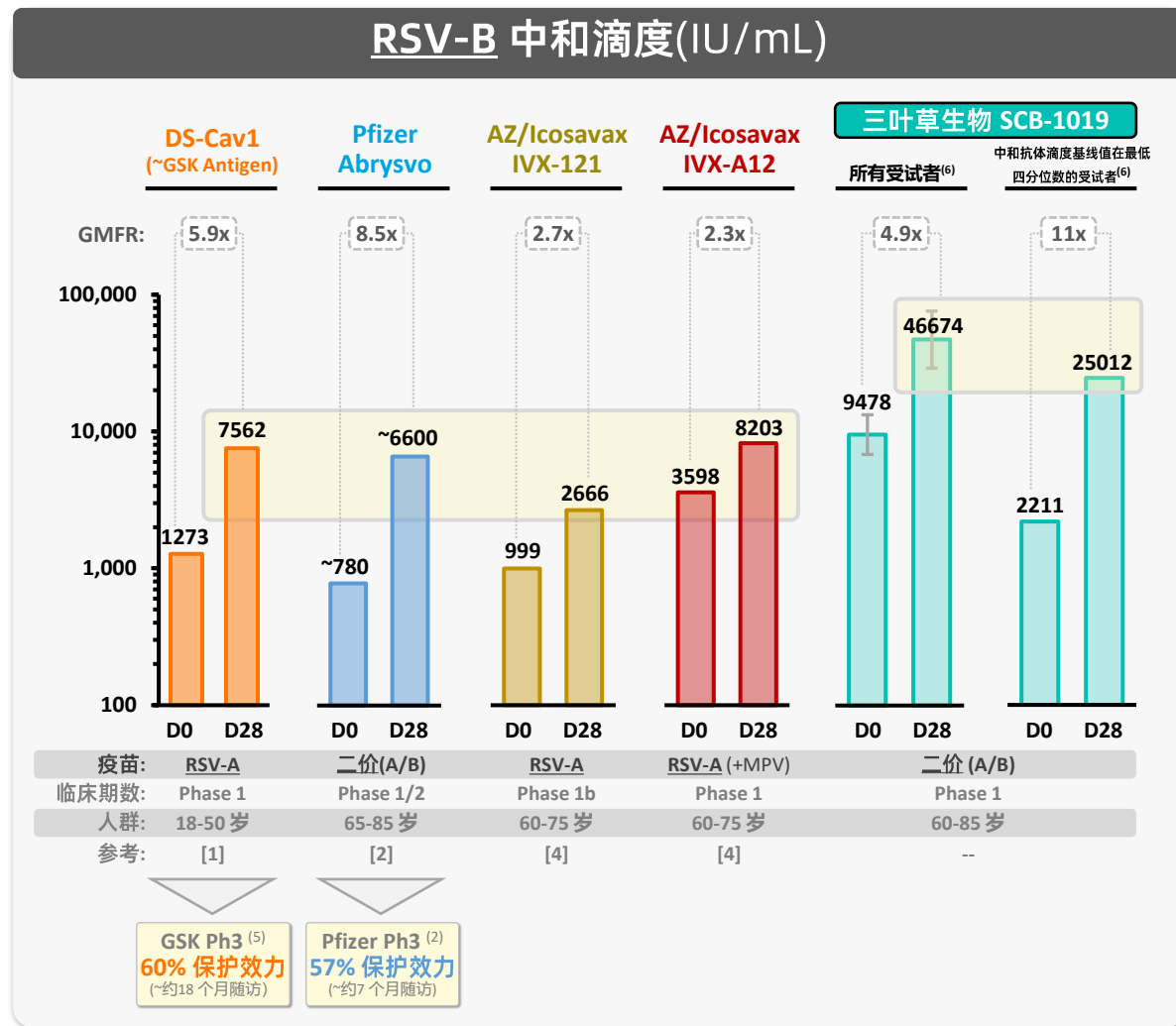
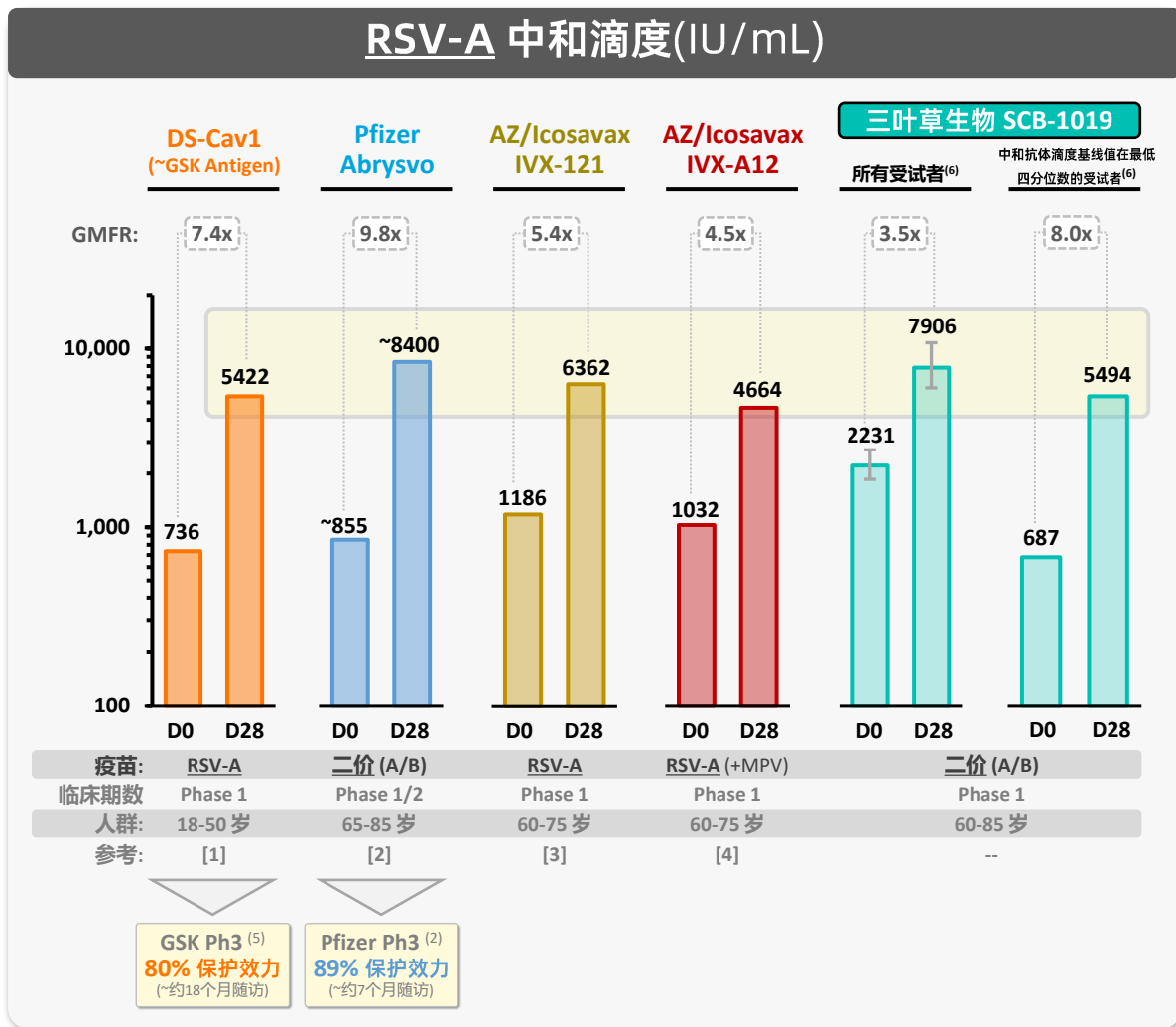
SCB-1019 I 期临床试验初步数据 (老年人群组)

- 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受试者的次级分析中，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受试者。
 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。

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



☑ SCB-1019与其他优质的RSV PreF蛋白疫苗相比，水平相当

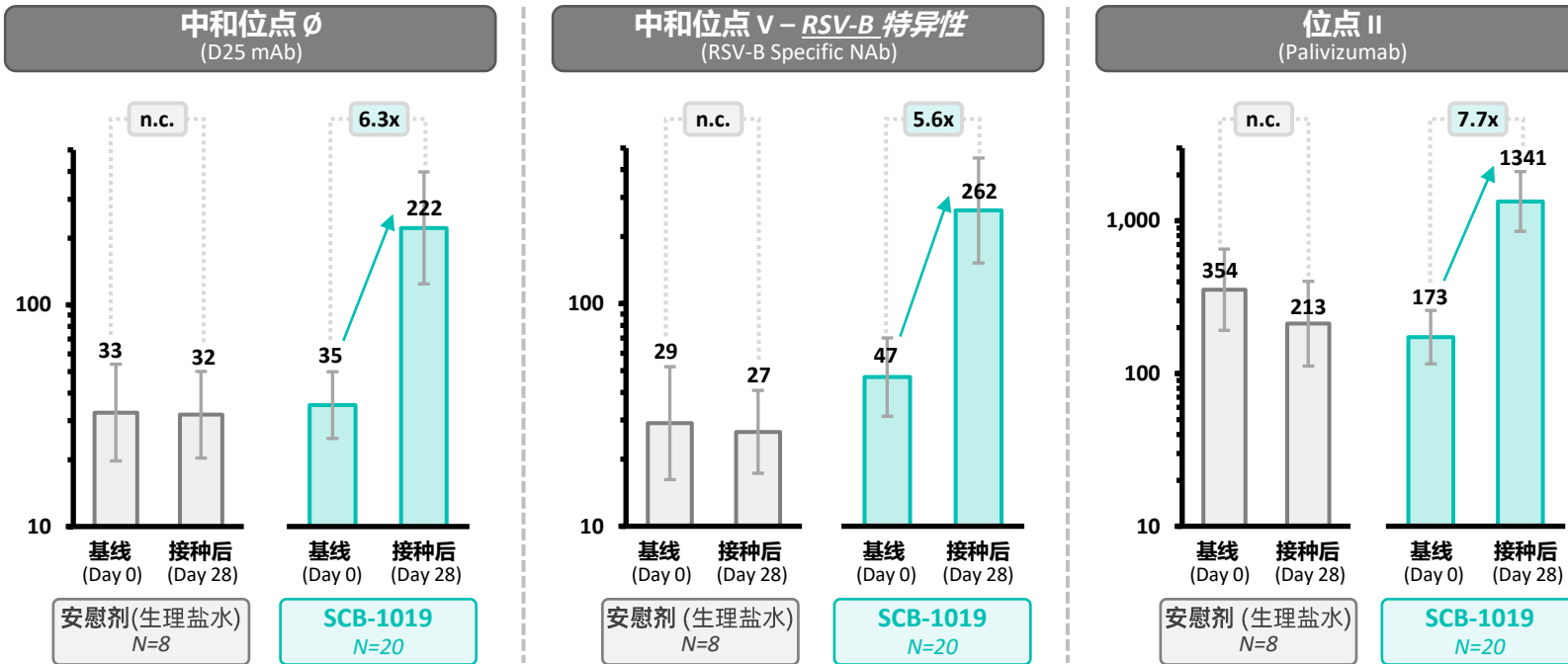
☑ SCB-1019与其他优质的RSV PreF蛋白疫苗相比，水平相当或可能更优

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 名受试者按选定的 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) 的层次分析。

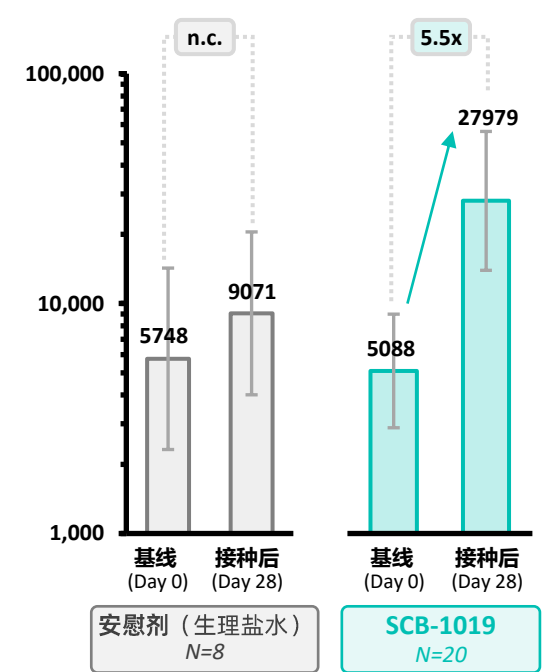
SCB-1019 I 期临床试验初步数据 (老年人群组)

- 中和位点 \emptyset 和中和位点 V 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

中和位点竞争性抗体ELISA检测(EC_{50})



PreF结合ELISA检测(EC_{50})

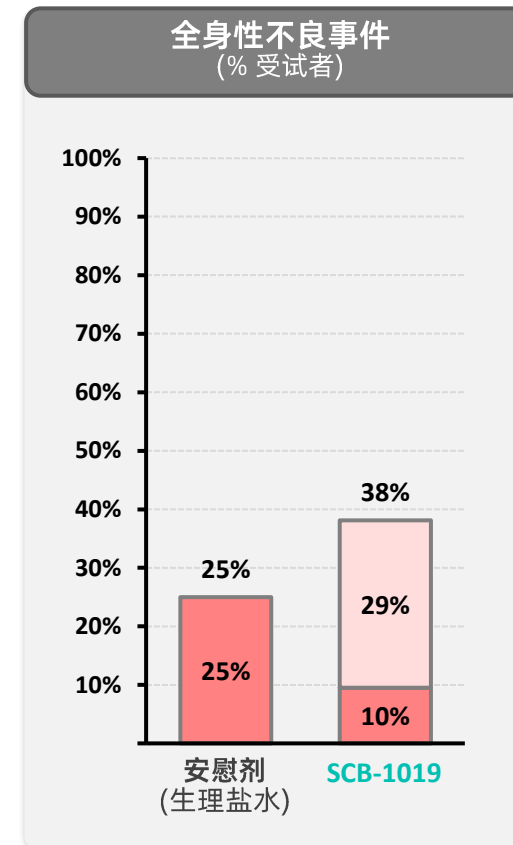
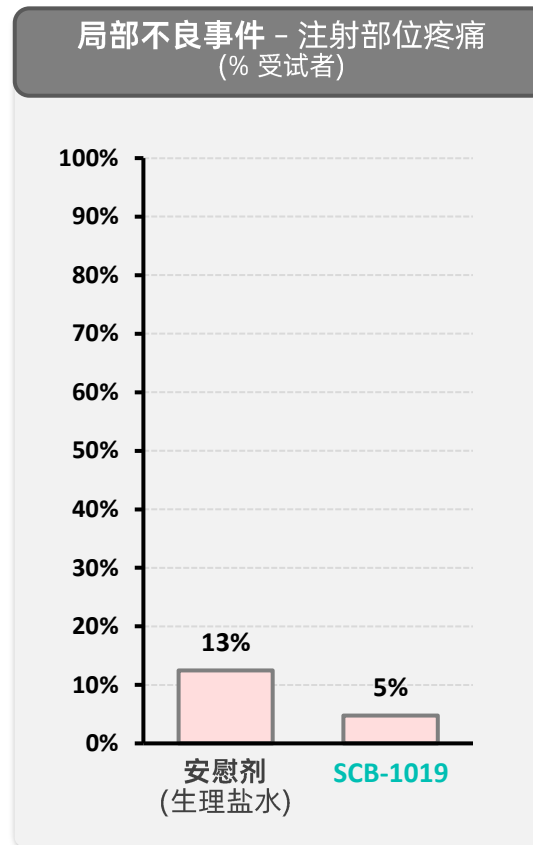


注: 柱形代表 GMTs (\pm 95% 置信区间)。结果显示为探索性 ELISA 检测。显示的是以选定剂量水平入组的 SCB-1019 受试者的 I 期临床试验数据。缩写: GMT (几何平均滴度)、GMFR (几何倍数升高)。

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

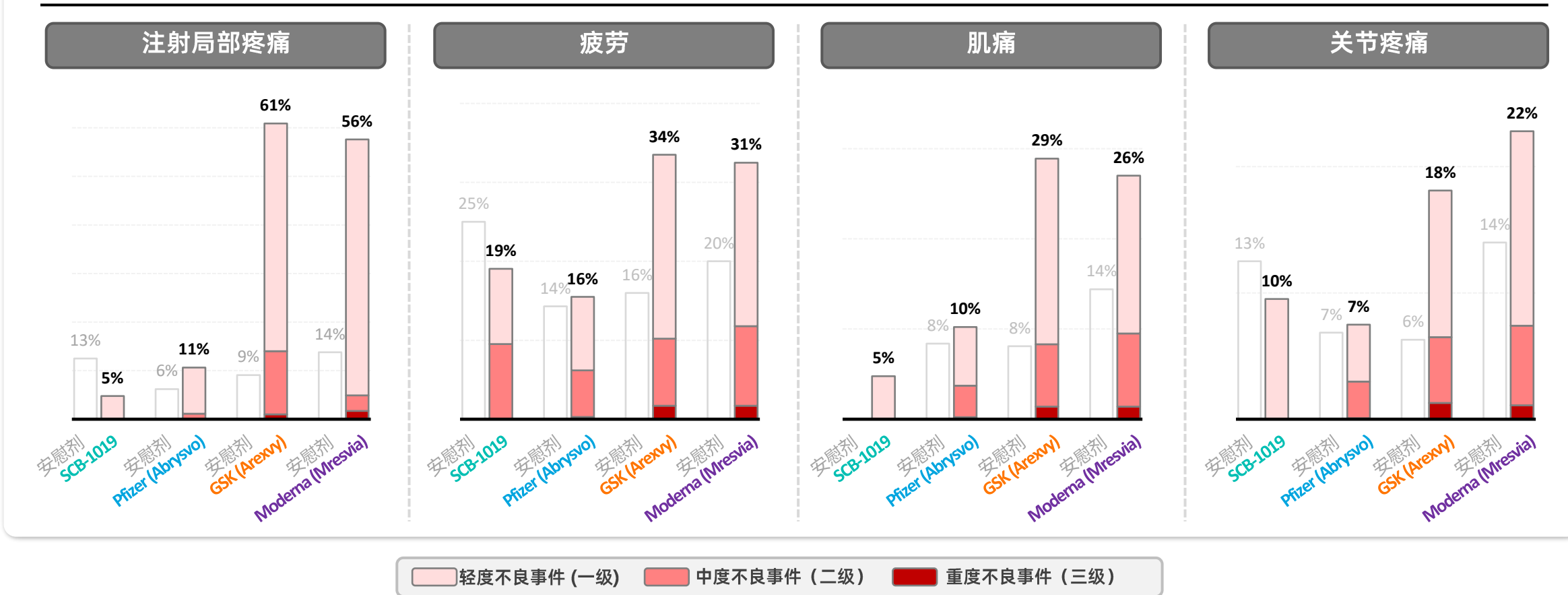


注：交叉试验比较仅供参考。在临床试验中，接种 RSV 疫苗或安慰剂后出现特定不良事件 (AE) 的老年人受试者的百分比。所示为 SCB-1019 的 I 期临床试验数据。资料来源 (1) 2023 年辉瑞 VRBPAC 会议 - FDA 简报文件。(2) 2023 年葛兰素史克 VRBPAC 会议 - 赞助商简报文件。(3) Moderna 2024 年 2 月 ACIP 演示文稿 (2023 年 4 月 11 日)。

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

% 受试者不良事件(AEs)发生的频率 (1,2,3)



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)的老年人受试者的百分比。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)。

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抗 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
- ✓ **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 免疫反应的干扰**



5 潜在产品生命周期管理-- 开发呼吸道联合疫苗

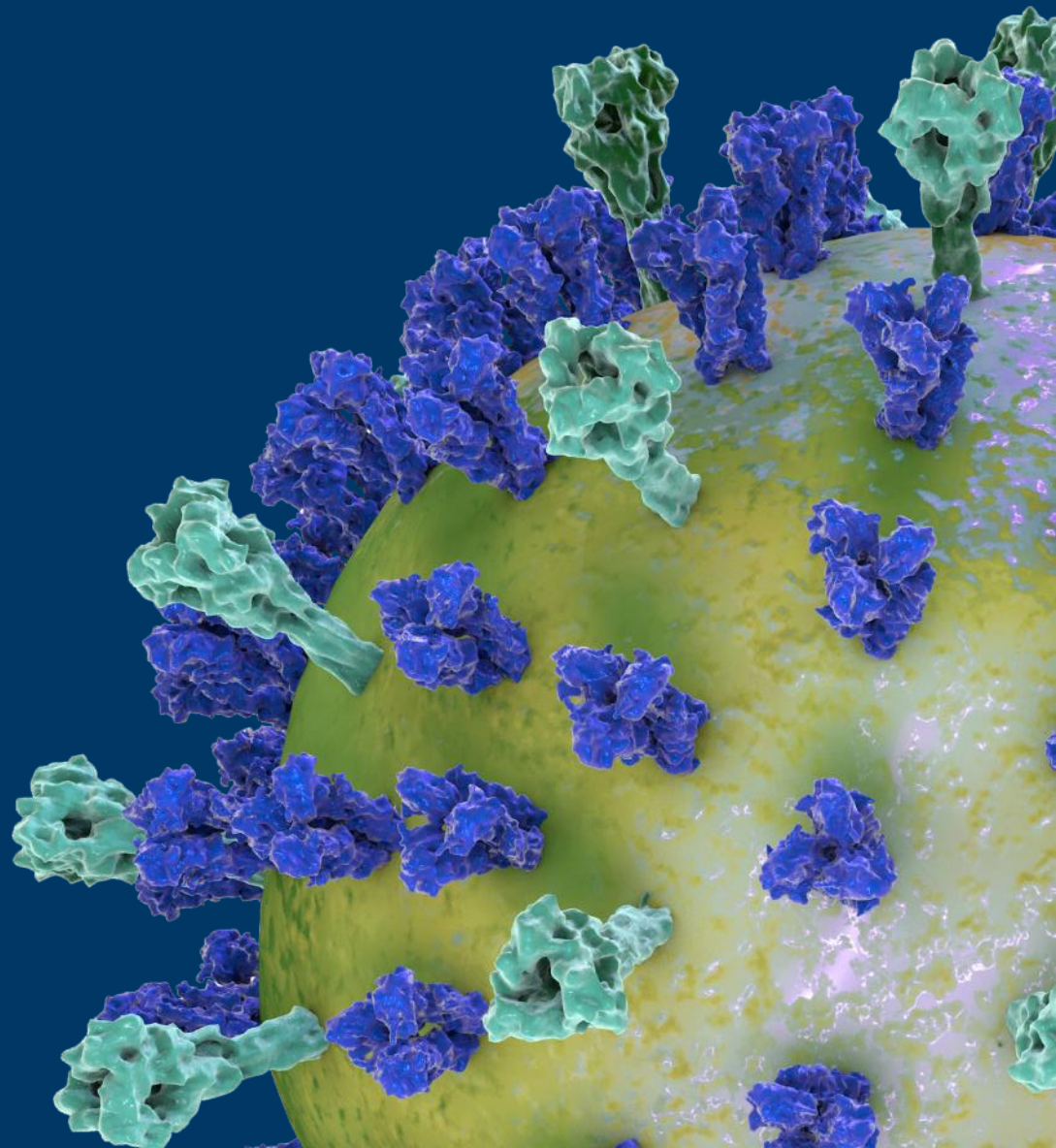
- ✓ 利用开发 RSV 疫苗的经验，三叶草生物具备开发单核病毒目 (**RSV + PIV3 + MPV**) 的“**呼吸道联合疫苗**”的潜力
- ✓ 与 mRNA 平台 (联合接种受**安全性限制**) 和 VLP 平台 (**CMC 工艺复杂**) 相比，**Trimer-Tag 蛋白质三聚体化平台更具联合疫苗的开发优势**
- ✓ 可将三叶草生物**稳定的 PreF 构象**开发经验用于开发 PIV3/MPV 疫苗
- ✓ 产品生命周期管理也为 RSV 疫苗带来重磅机遇

☑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 信息展示, 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，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



>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)。

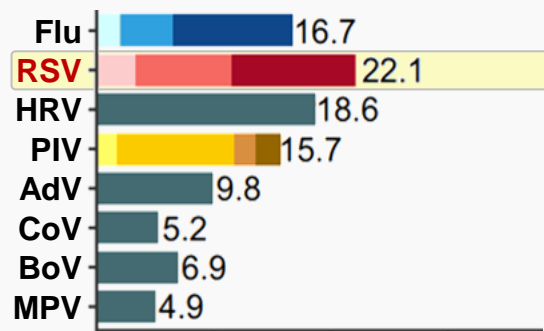
中国及全球 RSV 疫苗市场潜力巨大

- ✓ 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)

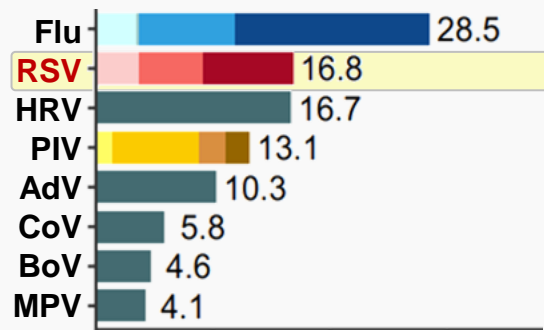
病毒性肺炎的成因分布%

(2009-2019)



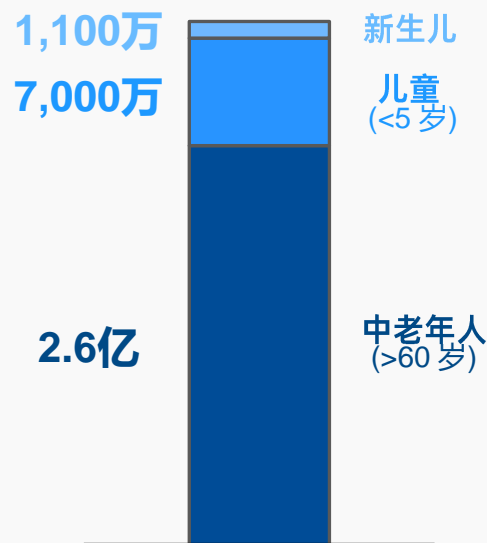
病毒性急性呼吸道感染 (ARIs) 成因分布%

(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

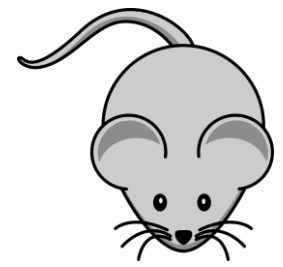
中国潜在RSV疫苗销售峰值 (3)

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=人乙型肝炎病毒, BoV=人博卡病毒, MPV=人偏肺病毒。

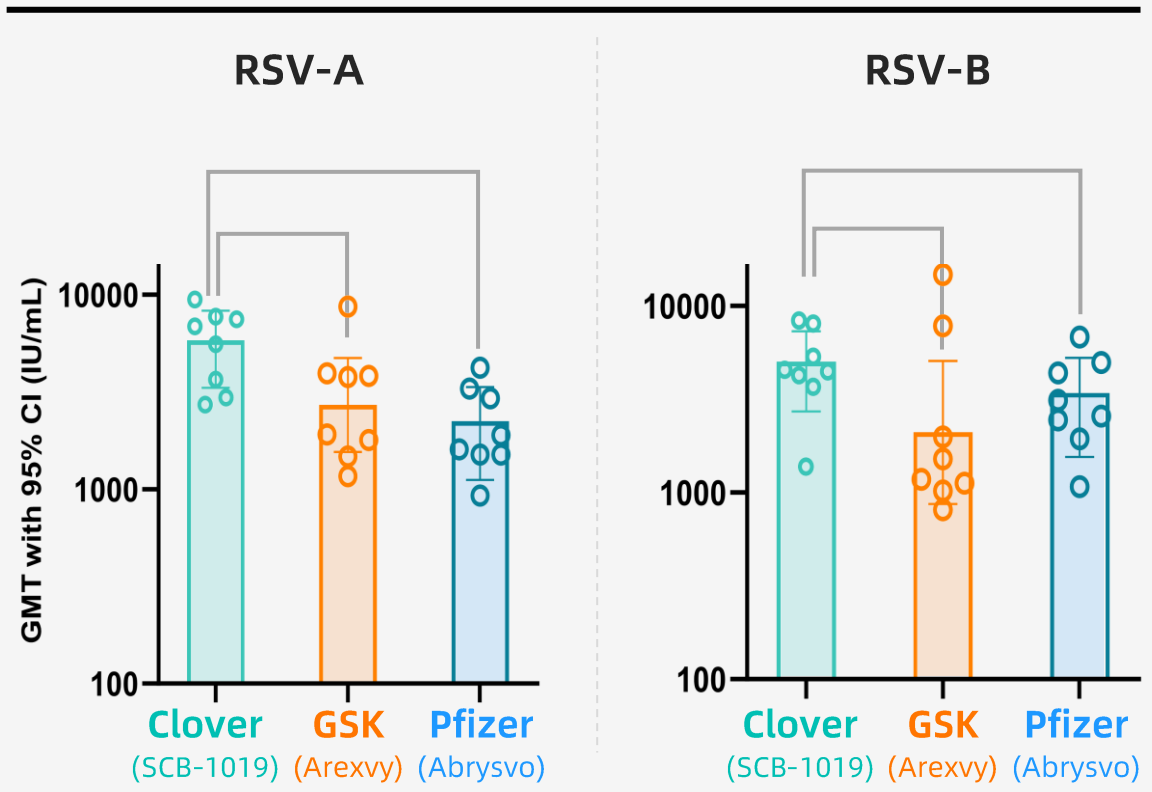
(1) Li et al., *Nat. Commun.*, 2021 (DOI: 10.1038/s41467-021-25120-6). (2) 2021年中国人口。(3) 解释性预测, 假设RSV疫苗市场峰值为约5000万剂每年 (约为流感市场的一半) 及中国平均价格为350人民币每剂 (定价介于流感[RMB 120-200/剂]和肺炎疫苗[RMB 550-700/剂]之间)。(4) 华尔街投行研究发布了全球老年人RSV疫苗市场的预测, 其中Cowen Research - US\$130亿 (2023年2月), Jefferies - US\$150亿 (2023年7月)。

1

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



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。

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病毒感染患者比例% (2009-2019年)

主导亚型:

RSV-A

RSV-A

RSV-B

RSV-B

RSV-A

RSV-B

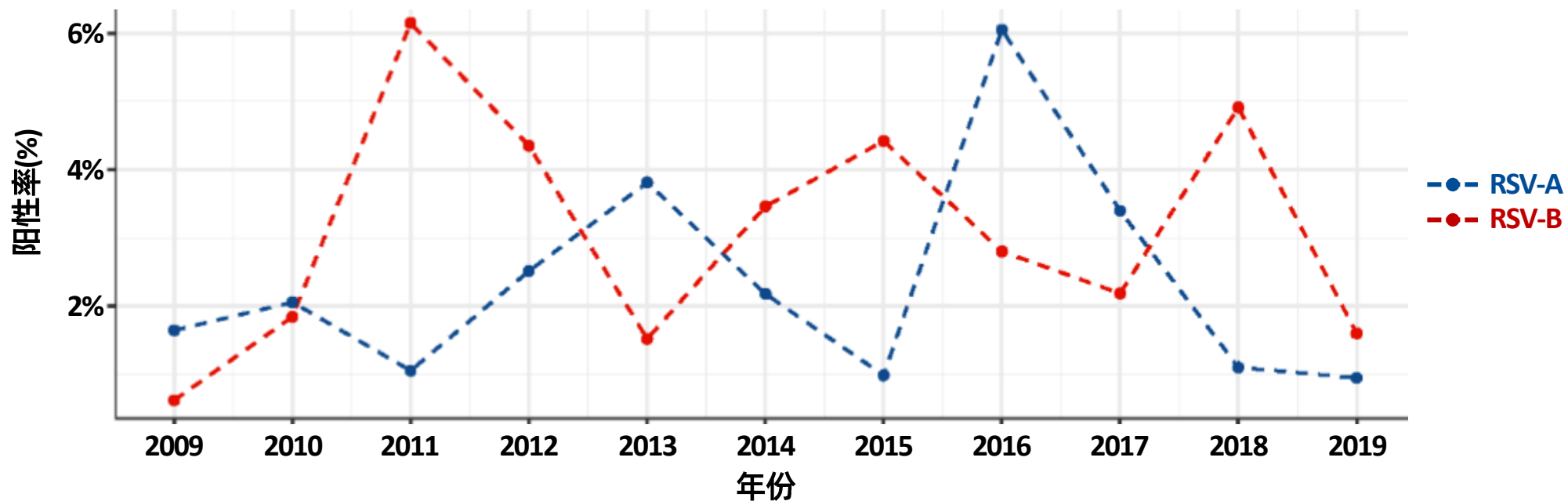
RSV-B

RSV-A

RSV-A

RSV-B

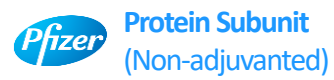
RSV-B



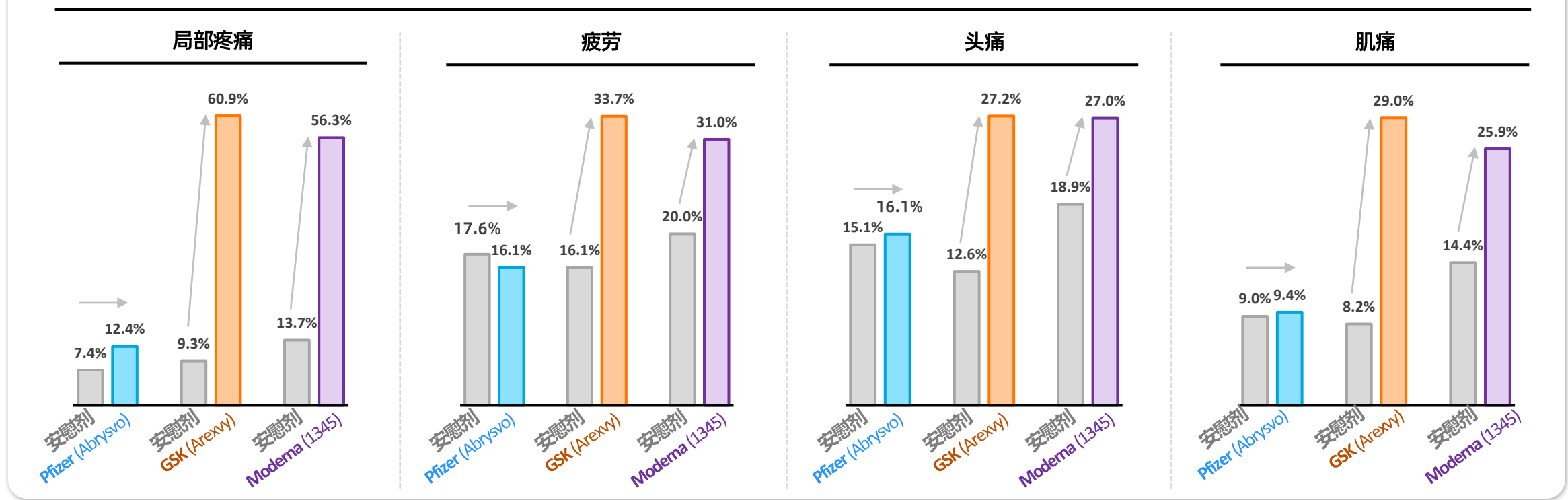
注: RSV亚型比较来自于2009-2019年中国大陆地区110,058位急性呼吸道病毒感染患者测试。
资料来源: Li et al., Nature Communications, 2021 (DOI: 10.1038/s41467-021-25120-6).

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)



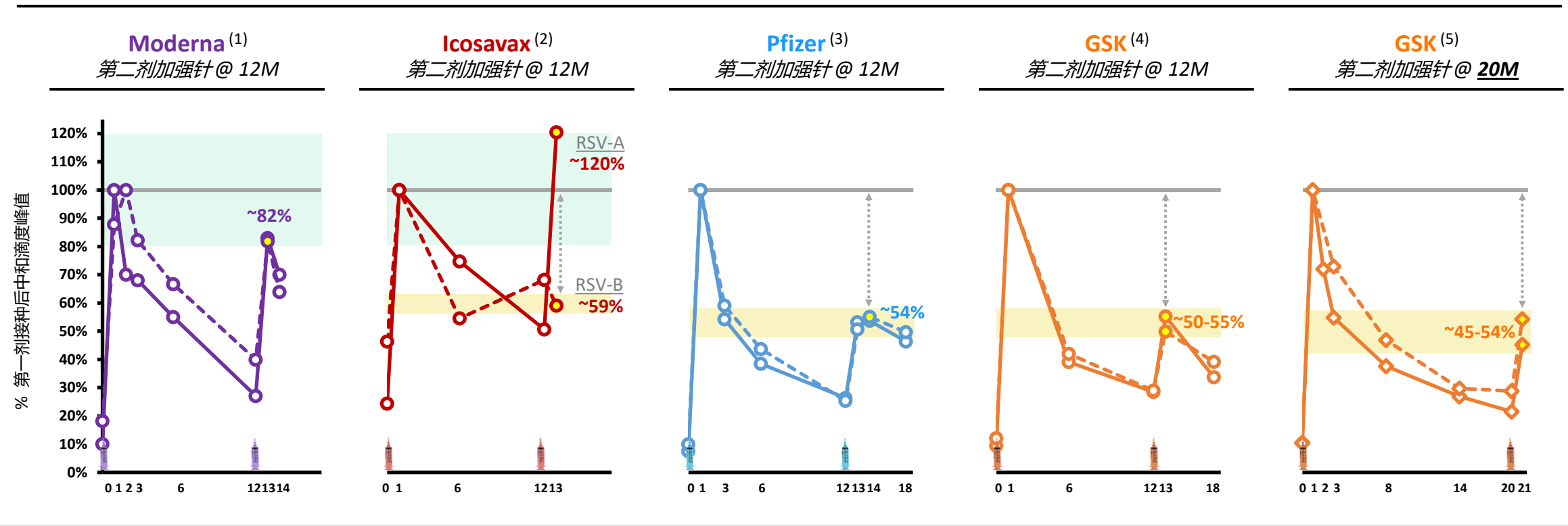
注: 参与临床试验的受试者在接种RSV疫苗或安惠剂后, 出现相关不良反应(AE)的比例
 (1) 辉瑞于2023年6月公布的ACIP信息显示
 (2) GSK于2023年6月公布的ACIP信息显示, NCT04732871.
 (3) 莫德特纳于2023年4月11日公布的信息

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，第二年接种加强针后，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



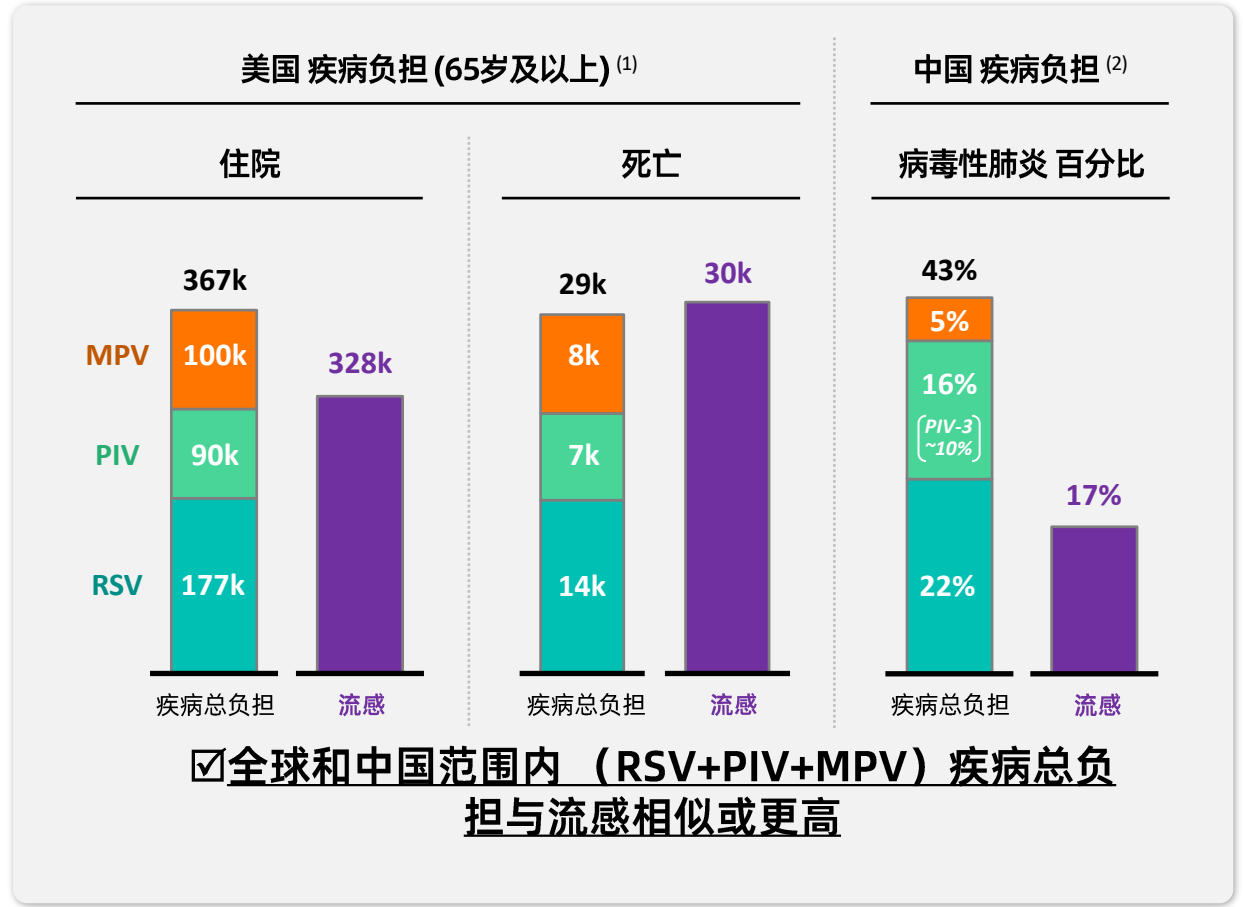
注: Moderna, Icosavax 和辉瑞疫苗中和滴度以每毫升国际单位 (IU/mL) 表示, GSK 疫苗中和滴度单位以 ED₆₀ 表示。
 (1) Moderna 2024年2月29日公布的ACIP 信息显示 (2) Icosavax 2023年6月28日公布的企业介绍, 关于 IVX-121 (3) Pfizer 2023年VRBPAC 企业介绍 (4) DQI: 10.1093/infdis/jiad321. (5) GSK 2023年6月21日公布的ACIP 信息显示

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**
 - ☑ 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 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!