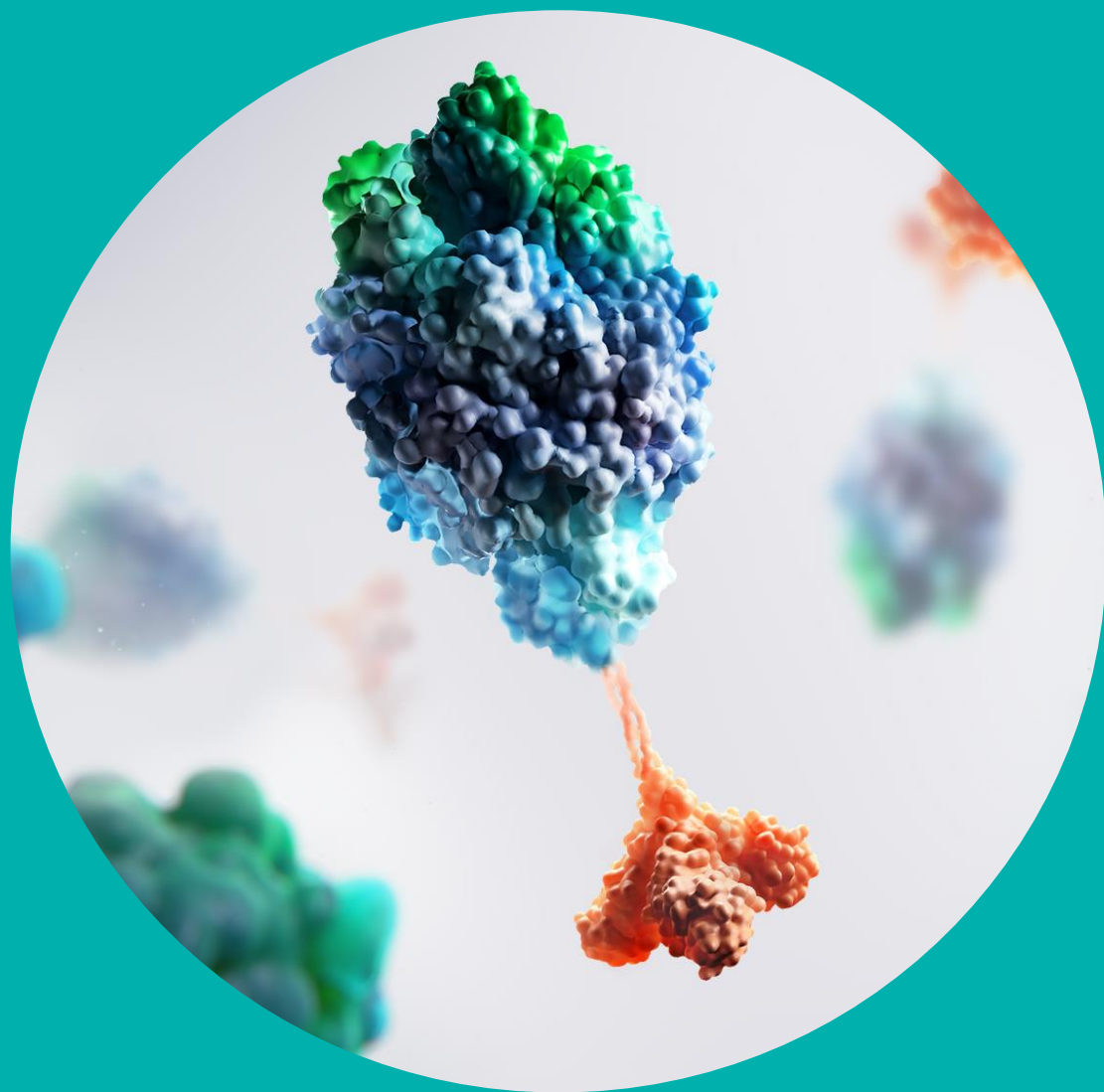




# 三叶草生物自研RSV候选疫苗 SCB-1019临床前数据分享

# 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。

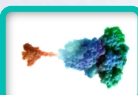
1

# 三叶草公司公司介绍 Clover Introduction





# 三叶草生物是一家处于商业化阶段的全球生物制药公司， 致力以创新型疫苗拯救生命和改善全球健康水平



## 打造领先的呼吸道疫苗 产品组合

- ✓ **差异化优势的RSV疫苗(SCB-1019)**: 凭借潜在的业界领先实力，三叶草生物有望成为未来中国RSV疫苗市场的领导者，且具有全球潜力，有望成为首批进入RSV F蛋白融合前(PreF)疫苗临床试验的中国疫苗厂商之一
- ✓ **四价流感疫苗**在2023年下半年在中国大陆**商业化上市**，是中国大陆唯一的进口四价季节性流感疫苗
- ✓ **新冠疫苗在中国获得紧急使用授权**: 潜在的具有吸引力的年度加强针自费市场机会可能会在2024年及以后持续增长
- ✓ **Trimer-Tag技术平台** 经SCB-2019的成功商业化上市**得到验证**，我们自研RSV疫苗的技术基础



## 与享有声誉的合作伙伴展开 全球协作

- ✓ **与国光生物科技股份有限公司签订独家协议**，在中国大陆分销四价流感疫苗 AdimFlu-S (QIS)
- ✓ **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）
- ✓ **与Gavi签订预先购买协议**以支持COVAX计划全球化供应新冠疫苗
- ✓ **与Dynavax签订佐剂供应协议**以供应为临床试验及商业化生产所用的CpG 1018佐剂



## 已证实的全球疫苗 研发实力

- ✓ **7项+ II/III期疫苗临床试验**已完成（自2020年始计）
- ✓ **超过37,500受试者**参与了临床试验
- ✓ **研究经验横跨 5 大洲(8个国家)**: 包括中国/亚洲，欧洲，南美洲，非洲及澳大利亚
- ✓ **约600位全职员工遍布12个国家<sup>(1)</sup>**；**世界级SAB及DSMB**



## 已建立的商业化生产能力

- ✓ **经验证的自有的商业化GMP生产基地**（中国浙江长兴）
- ✓ **通过多项商业化GMP核查**（包括中国NMPA）
- ✓ 获得了浙江省药品监督管理局签发的疫苗生产 **《药品生产许可证》**
- ✓ 已获得质量受权(QP)**声明**，表示该生产基地按照欧盟GMP标准运行



**约15亿元人民币(约2.1亿美元)现金<sup>(2)</sup> 支持三叶草生物的业务发展**

缩写: SAB (科学咨询委员会)。DSMB (数据安全与监控委员会)。QIS (四价流感疫苗)。

(1) 截至2023年8月。(2) 截至2023年6月30日的现金及现金等价物。

# 管理团队：多元化并拥有丰富的疫苗实操经验

## 公司管理团队



梁果



### 首席执行官 (CEO)，董事会执行董事

- 2016年以来，领导三叶草从临床前到商业化阶段
- 通过融资募集超过10亿美金（包括IPO）



梁朋  
博士



### 创始人、董事会主席、首席科学官

- Trimer-Tag™ 技术的发明人
- GenHunter 创始人、主席



倪启睿  
博士



### 全球研发总裁

- 赛诺菲巴斯德全球研发负责人
- CEPI 疫苗项目和技术主负责人



蔡隆和



### 大中华区总裁

- 艾美疫苗执行总裁及CSO
- 赛诺菲巴斯德中国总经理



Htay Htay Han  
内外全科医学士



### 首席医学官 (CMO)

- 武田疫苗早期临床开发负责人
- 拥有葛兰素史克疫苗公司23年经验



李杨  
博士



### 首席技术官 (CTO)

- 瓴路药业和礼进生物 CMC 负责人 (副总裁)
- 新基 (Celgene) & 百时美施贵宝 高级科学家



Nicolas  
Burdin  
博士



### 全球研究负责人

- 赛诺菲巴斯德全球免疫学负责人



谭巍  
博士



### 中国研发负责人

- 诺华，辉瑞资深研究员 (Principal Scientist)
- 同宜医药 CSO

## 董事会\*



王晓东  
博士

### 非执行董事



Donna  
Ambrosino  
医学博士

### 非执行董事



Ralf  
Clemens  
医学博士/博士

### 非执行董事



Jeff  
Farrow

### 独立非执行董事



Thomas  
Leggett

### 独立非执行董事



廖想

### 独立非执行董事



吴晓滨  
博士

### 独立非执行董事



\*除首席执行官和创始人以外的董事会成员

# 疫苗科学顾问委员会 (SAB)

拥有广泛专业知识的行业领先顾问 | 为全球疫苗开发和组合战略提供建议和指导

## SAB 主席



**Ralf Clemens**  
医学博士、博士

- 疫苗开发领域超过30年经验
- 曾任武田、诺华疫苗和葛兰素史克 (GSK) 高级副总裁、全球疫苗开发负责人
- 国际疫苗研究所 (IVI) 的理事会成员
- 比尔和梅琳达盖茨基金会顾问



## SAB 成员



**Kaia Agarwal**  
政策监管事务顾问

- 诺华疫苗，法规监管事务前副总裁兼全球负责人
- 健赞，法规监管事务前副总裁



**Donna Ambrosino MD**  
研究顾问

- BMGF和CEPI 科学顾问
- Mass Biologics 前首席执行官
- 哈佛大学 前儿科助理教授



**Sue Ann Costa Clemens**  
临床开发顾问

- 牛津大学全球卫生客座教授
- 锡耶纳大学公共卫生学院院长及教授  
葛兰素史克 (GSK) 前疫苗开发副总裁



**Michael Pfeleiderer PhD**  
政策监管事务顾问

- 保罗·埃里希研究所 (PEI) 病毒疫苗部前负责人
- 欧洲医学机构 (EMA) 疾病大流行专责小组前主席



**Peter Richmond**  
医学顾问

- 西澳大利亚大学儿科学科主任
- Telethon儿童研究所疫苗试验组主任



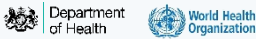
**Frank Rockhold MD**  
生物统计顾问

- 杜克大学医学院生物统计与生物信息学教授
- 葛兰素史克 (GSK) 前副总裁兼首席安全官



**David Salisbury**  
公共卫生顾问

- 英国卫生部 (伦敦) 前免疫主任
- 世界卫生组织 (WHO) 免疫战略顾问组前负责人



**George Siber MD**  
研究顾问

- Affinivax联合创始人及董事会成员
- 惠氏疫苗公司前执行副总裁兼首席科学官
- 哈佛大学传染病医学前副教授



自2020年7月成立以来，召开了 60 多次科学顾问委员会的会议



# 自有商业化生产能力：符合GMP标准 + 拥有疫苗生产许可证



CLOVER  
BIOPHARMACEUTICALS

自有商业化生产基地 (浙江长兴)

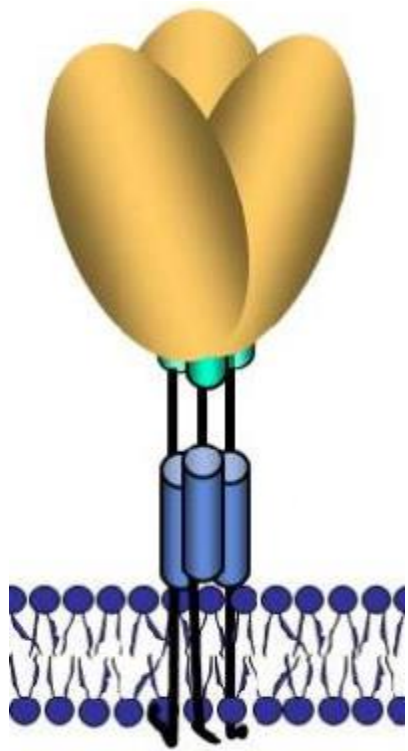
- ✓ 通过 多项商业化GMP核查 (包括中国NMPA)
- ✓ 获得了浙江省药品监督管理局签发的 《药品生产许可证》
- ✓ 已获得质量授权人(QP)声明，表示该生产基地按照欧盟GMP标准运行
- ✓ 强大的生产能力，包括多个2000L的生物反应器+西林瓶和注射器灌装线





# 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

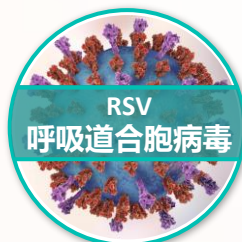
## 病毒和病原体 天然三聚体结构 的表面抗原



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



# 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



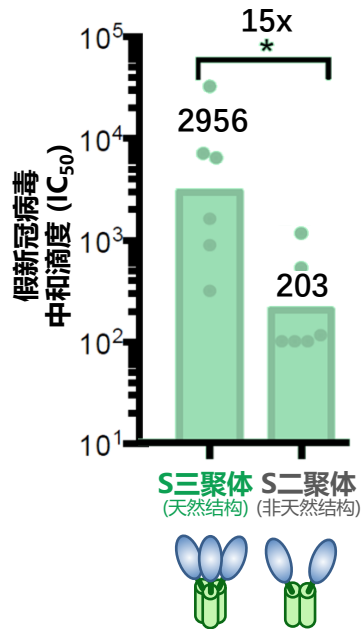
## 20+ 潜在病毒抗原

- |        |         |        |
|--------|---------|--------|
| 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）<sup>(1)</sup>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。

# 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

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

37,500+  
名受试者参与  
多项临床试验

7 项II/III期  
临床试验

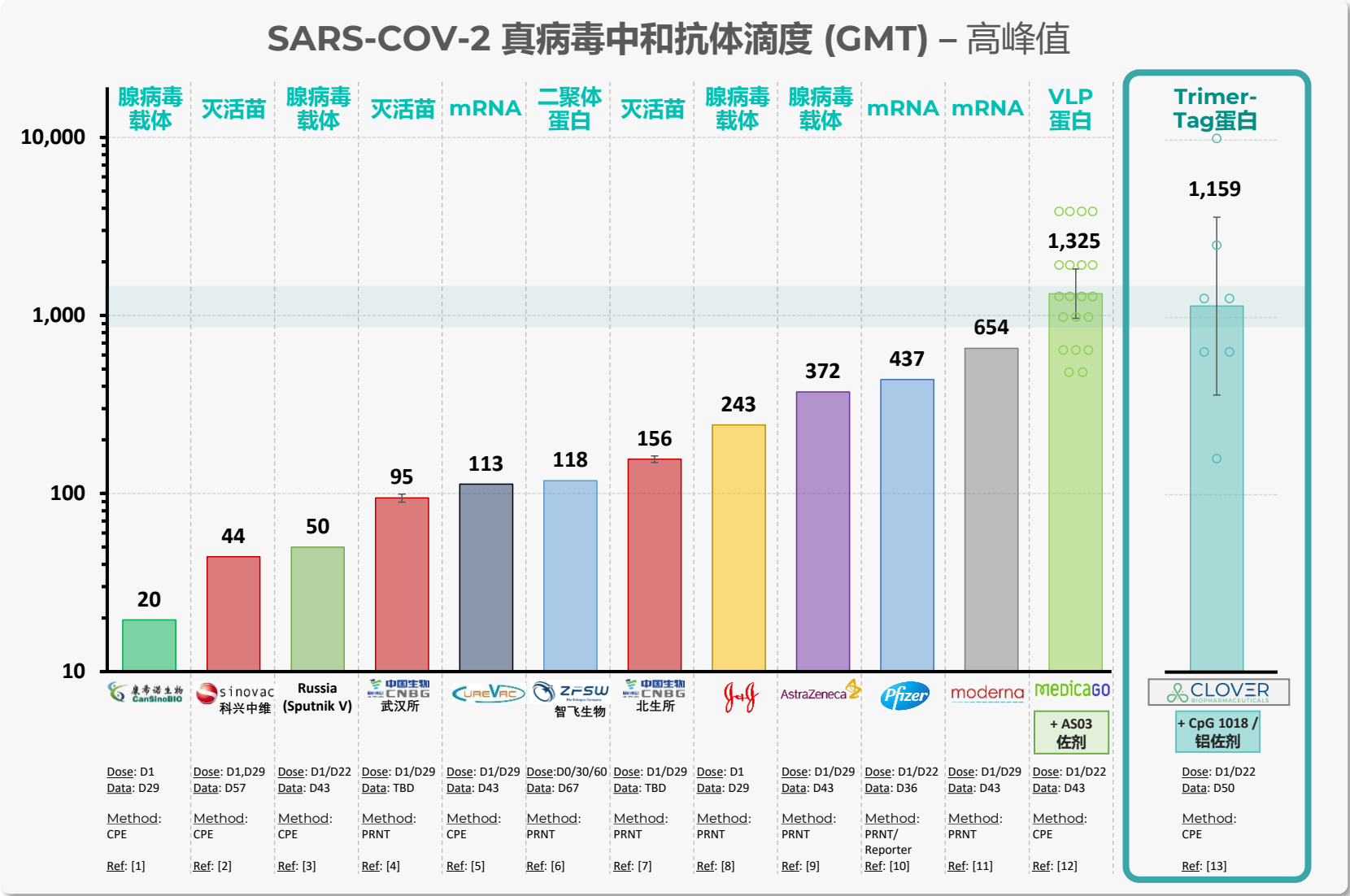
8 个国家,  
5 大洲



(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。

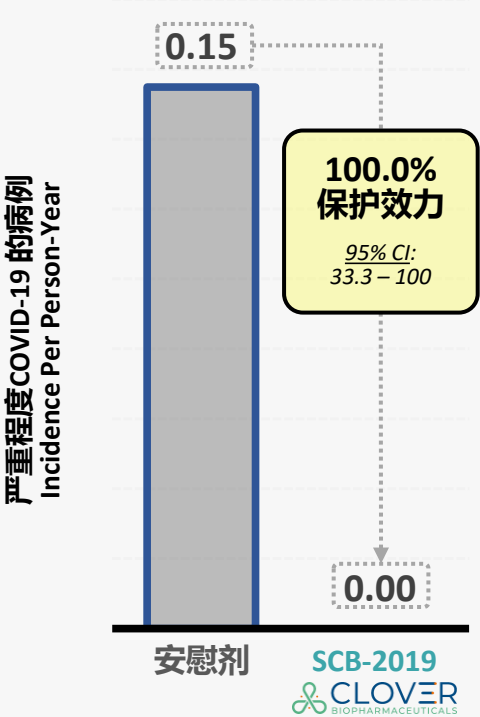
(2) 参与了II/III期SPECTRA试验。合并疾病（与严重新冠的高风险有关）包括慢性肾病、慢性阻塞性肺疾病、肥胖（BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>）、严重心脏相关状况包括高血压、心衰、冠状动脉疾病或心肌病变、以及2型糖尿病。

# Trimer-Tag: 可诱导高水平的中和抗体 + 保护效力



## 预防COVID-19的保护效力<sup>(14)</sup>

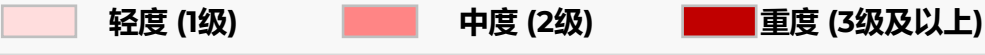
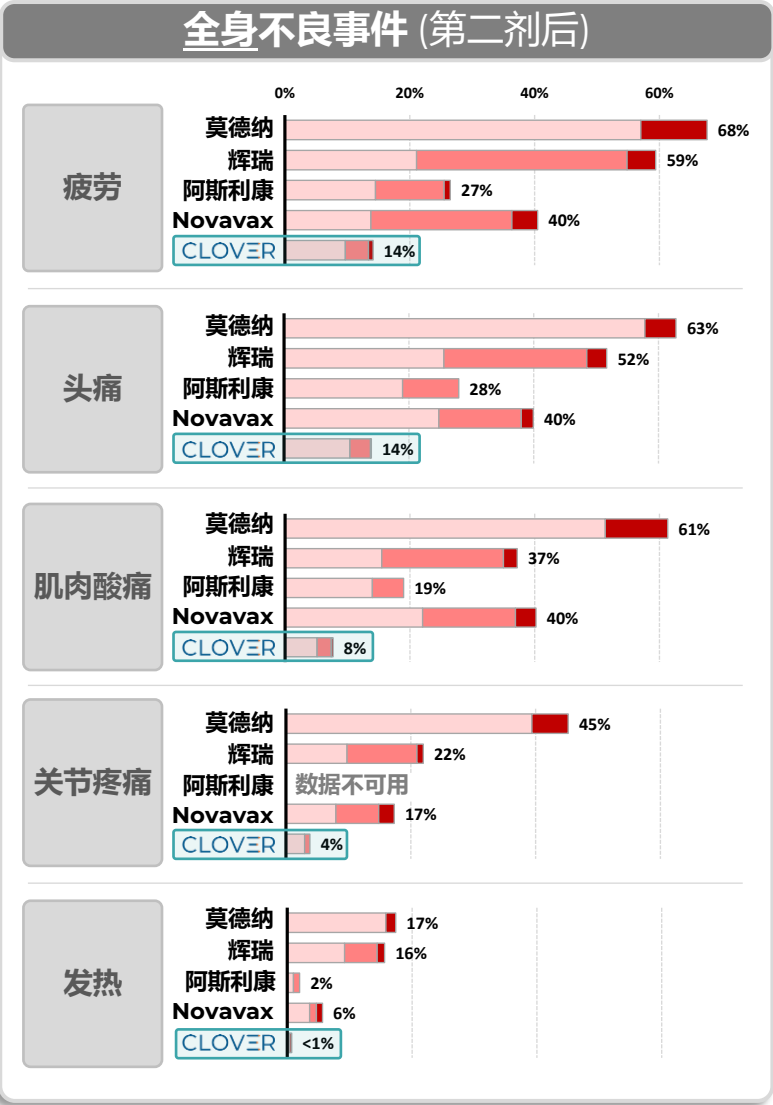
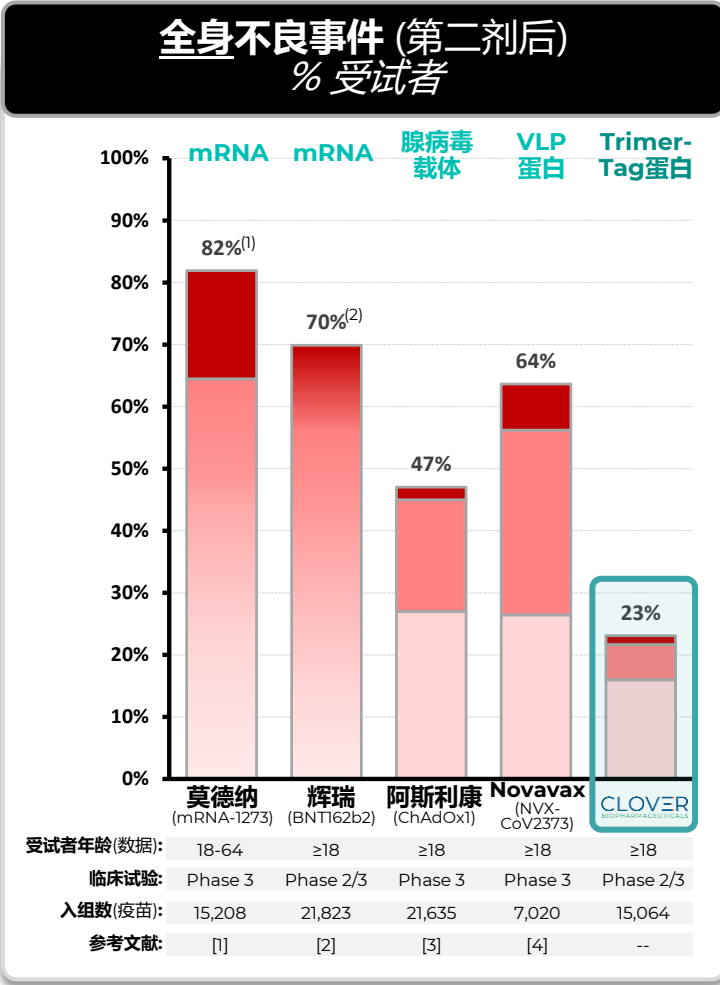
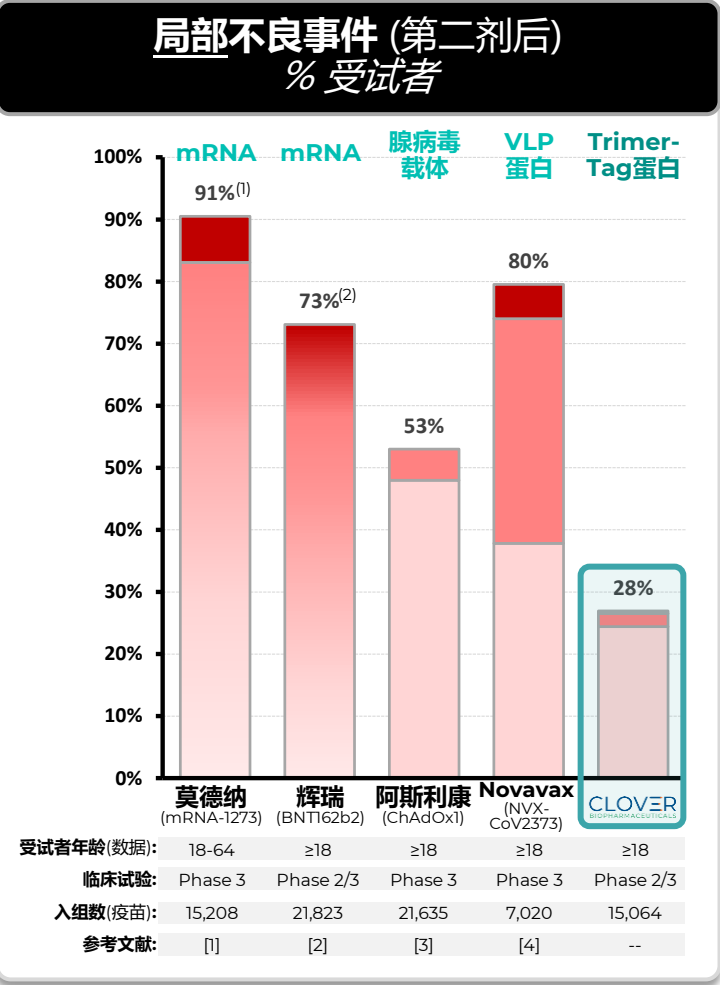
✓ 接种后6个月预防严重程度COVID-19的保护效力达到了100% (老年人)



Note: Cross-study and cross-assay comparisons for illustrative purposes only. Geometric mean titers (GMT)  $\pm$  95% CI shown (where available).  
\* Medicago's vaccine development was discontinued due to relation to tobacco company.  
[1] doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6, [2] https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4, [3] doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3, [4] doi.org/10.1001/jama.2021.8565, [5] doi.org/10.1101/2020.11.09.20228551, [6] doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00127-4, [7] doi.org/10.1001/jama.2021.8565, [8] doi.org/10.1101/2020.09.23.20199604, [9] doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4, [10] doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4, [11] doi.org/10.1056/NEJMoa2022483, [12] doi.org/10.1101/2020.11.04.20226282, [13] doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00258-0, [14] Data from global Phase 2/3 SPECTRA study for SCB-2019; figure shows data for PCR-confirmed COVID-19 (caused by any strain of SARS-CoV-2) starting from  $\geq 14$  days after second dose in participants without evidence of prior SARS-CoV-2 infection (baseline seronegative). Data shown represents average follow-up of approximately 6 months after initial vaccination.



# Trimer-Tag: 潜在业界领先安全性的技术



资料来源: [1] Moderna FDA 报告文档 - VRBAC Meeting DEC 17, 2020, [2] 辉瑞FDA报告文档 - VRBAC Meeting DEC 10, 2020, [3] DOI: 10.1056/NEJMoa2105290, [4] DOI: 10.1056/NEJMoa2107659.  
注释: 非头对头、跨试验的对比仅作为说明用途。受试者中出现不良事件(AEs)的比例由图形体现。  
(1) 轻度及中度不良事件未分别披露。图形中表示轻度及中度不良事件的总体比例。  
(2) 轻度、中度及重度不良事件未分别披露。图形中表示轻度、中度及重度不良事件的总体比例。

# 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



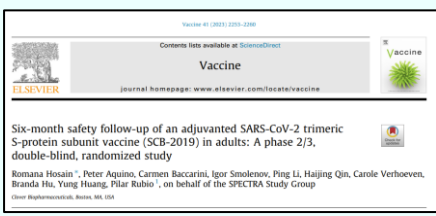
## Nature Communications 自然沟通



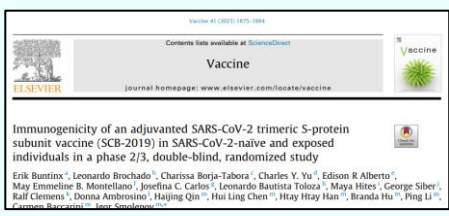
## Clinical Infectious Diseases



## Vaccine



## Vaccine



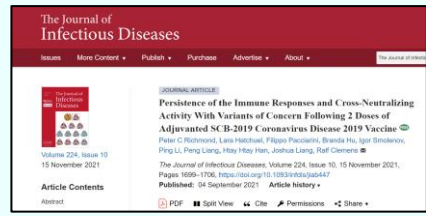
## Journal of Virology



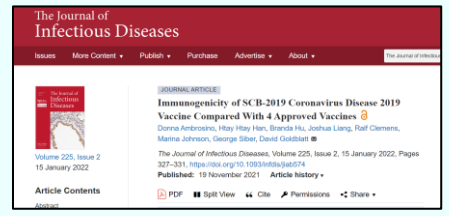
## Open Forum Inf Diseases (OFID)



## Journal of Inf Diseases (JID)



## Journal of Inf Diseases (JID)



## Virology



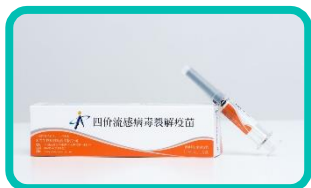
✓ 获得来自 C E P I 3.97亿美元的资金以支持对三叶草疫苗平台的搭建（蛋白质三聚体化技术，疫苗生产能力）

# 近期目标：专注于打造领先的呼吸道疫苗管线

通过使用已验证过的 蛋白质三聚体化技术平台 以及 独特的国际合作能力 来继续扩充疫苗管线

- ✓ 呼吸道病毒/细菌传染暴发通常在 相似时节发生 (冬季为高峰期)
- ✓ 潜在商业协同效应 (存在在自费市场共同推广及同时接种不同产品的机会)
- ✓ 存在生命周期管理机会, 比如 开发联合疫苗产品

## 已商业化产品

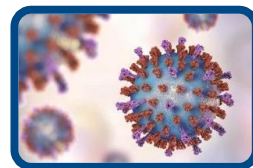


四价季节性流感疫苗 (国光)

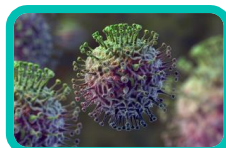


新冠加强针疫苗 (SCB-2019)

## 在研产品 + BD评估重点产品



RSV  
呼吸道合胞病毒  
(SCB-1019)



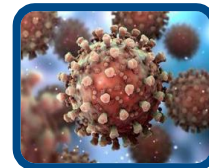
下一代季节性流感



多价肺炎球菌结合疫苗 (PcV)

业务拓展评估的重点产品 (临床2/3期或商业化阶段产品)

## 未来扩充机会



呼吸道  
联合疫苗



Parainfluenza (PIV)  
副流感病毒



hMPV  
人类偏肺病毒

自研 Trimer-Tag 产品

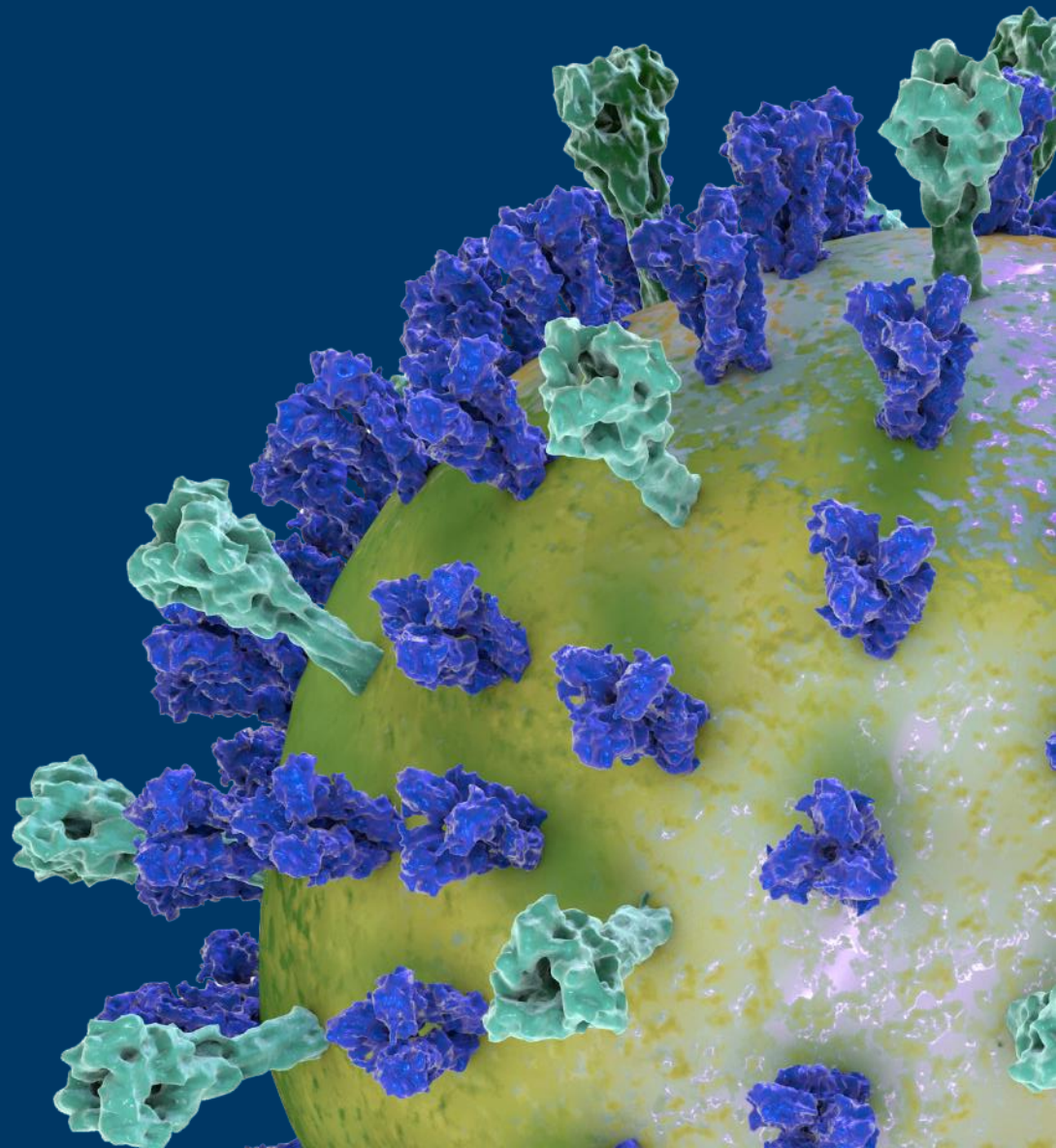
合作/代理产品



2

## RSV疫苗市场情况和趋势

## RSV Vaccine Landscape & Market Overview



# 呼吸道合胞病毒(RSV)在全球范围内导致重大的疾病负担

- ✓ 数十年来, RSV的预防一直是一项重要的未满足的医疗需求
- ✓ RSV感染高风险人群: (1) 老年人和 (2) 儿童群体



## RSV在老年人(≥60岁)群体中

高疾病负担  
同流感相当 <sup>(1)</sup>

近 ~8%  
的死亡率 <sup>(2)</sup>



## RSV在婴幼儿及儿童中

全球范围内第二大  
婴幼儿致死原因 <sup>(3)</sup>

每50个不满5岁的  
儿童死亡案例中有1例 <sup>(4)</sup>



- RSV感染主要影响的是下呼吸道
- 是导致肺炎和细支气管炎的常见原因
- 症状包括咳嗽、胸痛、哮喘、呼吸困难及发热

(1) Ackerson et al., Clin Infect Dis, 2019 (DOI: 10.1093/cid/ciy991); Falsey et al., N Engl J Med, 2005 (DOI: 10.1056/NEJMoa043951); Korsten et al., Eur Respir J, 2021 (DOI: 10.1183/13993003.02688-2020).  
(2) Nguyen-Van-Tam et al., Eur Respir Rev, 2022 (DOI: 10.1183/16000617.0105-2022).  
(3) Lozano et al., Lancet, 2012 (DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0).  
(4) Li et al., Lancet, 2022 (DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0)

# ☑ RSV疫苗全球商业化的机会已被充分验证：首季度销售远超预期

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疫苗在美国和欧洲在 2023年Q3已开始商业化
- ☑ RSV疫苗在国外 首季度的销售已达到超过12亿美元  
(2023年三季度：GSK Arexvy约8.6亿美元；辉瑞 Abrysvo 约3.75亿美元<sup>(1)</sup>)
- ☑ ~50%接种者是与流感疫苗同时接种的，进一步显示 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 <sup>(2)</sup>

(1) GSK和辉瑞2023年三季度业绩公告

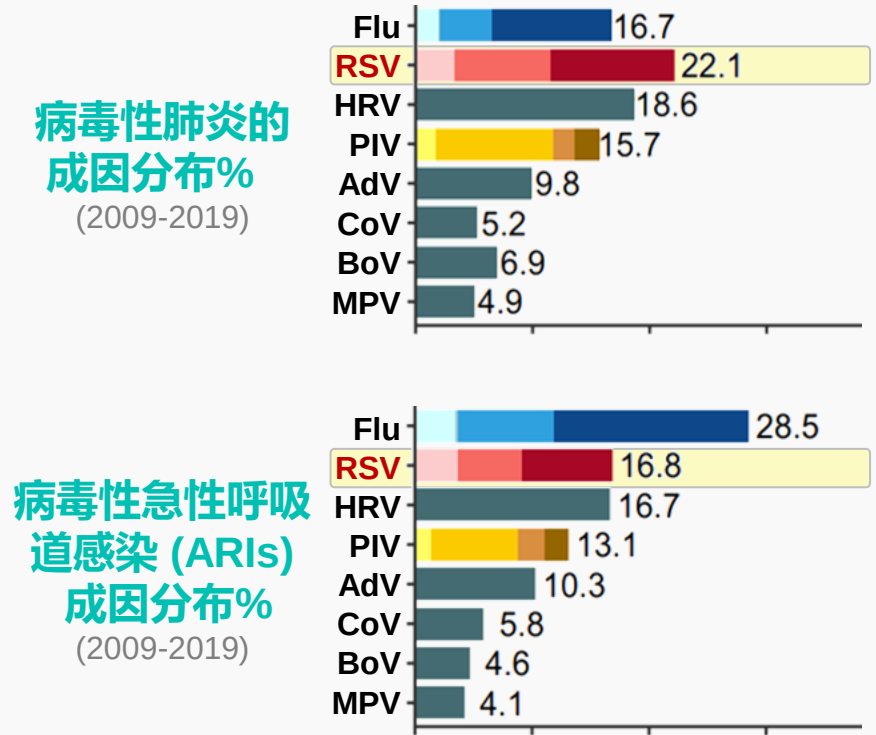
(2) 华尔街投行研究发布了全球老年人RSV疫苗市场的预测，其中Cowen Research – US\$130亿 (2023年2月)，Jefferies – US\$150亿 (2023年7月)。



# 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：中国国内目前尚无融合前F蛋白(PreF)RSV疫苗进入人体临床试验

## 在中国RSV是导致病毒性肺炎的首要成因 (1)



## 在中国和全球的潜在重磅机会

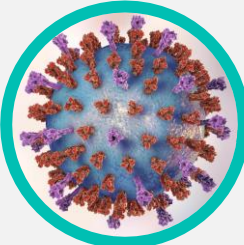


**>150亿人民币**  
**中国 潜在RSV疫苗销售峰值 (3)**

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 RSV疫苗的开发曾有近70年失败历史(PostF), 2022年终于有突破(PreF)

1957年                      1966-1969年                      2016年                      2022年



RSV病毒首次在人类中被发现<sup>(1)</sup>



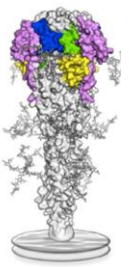
灭活RSV疫苗接种新生儿无效, 并且加强了RSV感染的严重程度<sup>(2)</sup>



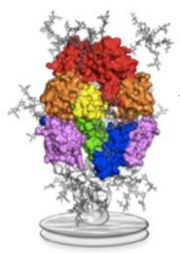
Novavax公司融合后(PostF) RSV疫苗III期临床失败



辉瑞 和 GSK公司融合前F蛋白(PreF) RSV疫苗III期临床成功



含 融合后F抗原 (PostF) 的疫苗



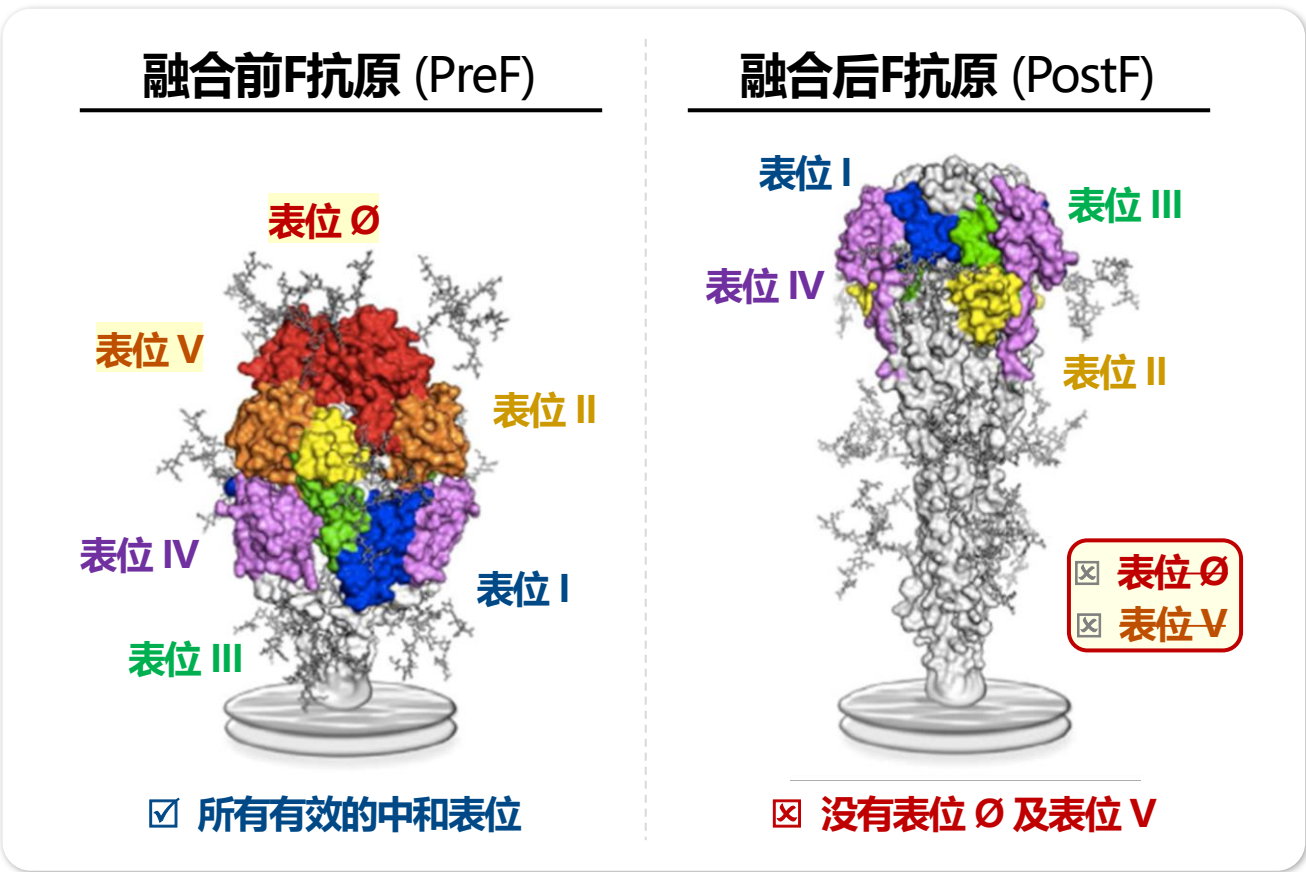
含 融合前F抗原 (PreF) 的疫苗

# 1 稳定的融合前F抗原 (PreF) 三聚体对于RSV疫苗至关重要

- ✓ PreF 保留了最重要的RSV中和表位 (表位 Ø 和 表位 V) , 这是融合后构象 (PostF) 所缺失的 (1)
- ✓ 已证实了稳定的 PreF 疫苗的有效性 (GSK, Pfizer, Moderna), 而 PostF 构象在过往的临床试验中均失败了 (2)

**最具有有效性的中和位点**  
**(表位 Ø & 表位 V) 均 只位于PreF上**

| 中和有效性                                              | 中和抗体表位     | 位置             | 中和抗体库中的比例 <sup>(3)</sup> |
|----------------------------------------------------|------------|----------------|--------------------------|
| <div>最高</div> <div><div></div></div> <div>最低</div> | Ø 表位 Ø     | Pre-F 特异的表位    | ~25%                     |
|                                                    | V 表位 V     |                | ~40%                     |
|                                                    | III 表位 III | Pre-F > Post-F | ~10%                     |
|                                                    | IV 表位 IV   | Pre-F & Post-F | ~20%                     |
|                                                    | II 表位 II   |                | <5%                      |
|                                                    | I 表位 I     | Post-F > Pre-F | <1%                      |



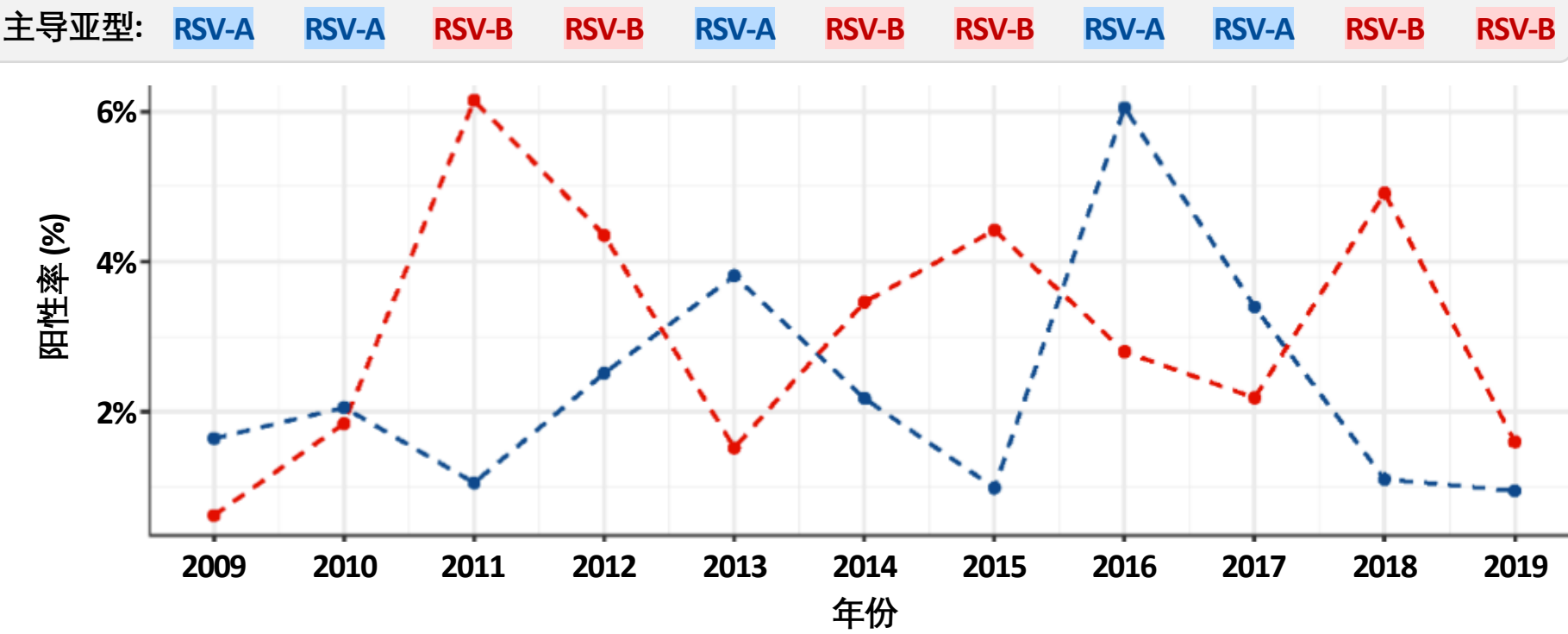
注释: NAb (中和抗体).  
(1) Taleb et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis., 2018 (DOI: 10.1007/s10096-018-3289-4).  
(2) Besteman & Bont, Am J Respir Crit Care Me, 2019 (DOI: 10.1164/rccm.201901-0233ED).  
(3) Gilman et al., Sci Immunol., 2016 (DOI: 10.1126/sciimmunol.aaj1879). Estimated percentage of high potency (0.05 µg/mL) neutralizing antibody repertoire.



## 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疫苗务必要能够针对两种亚型的免疫学广度**，提供广谱且持久的中和反应
- **A和B株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

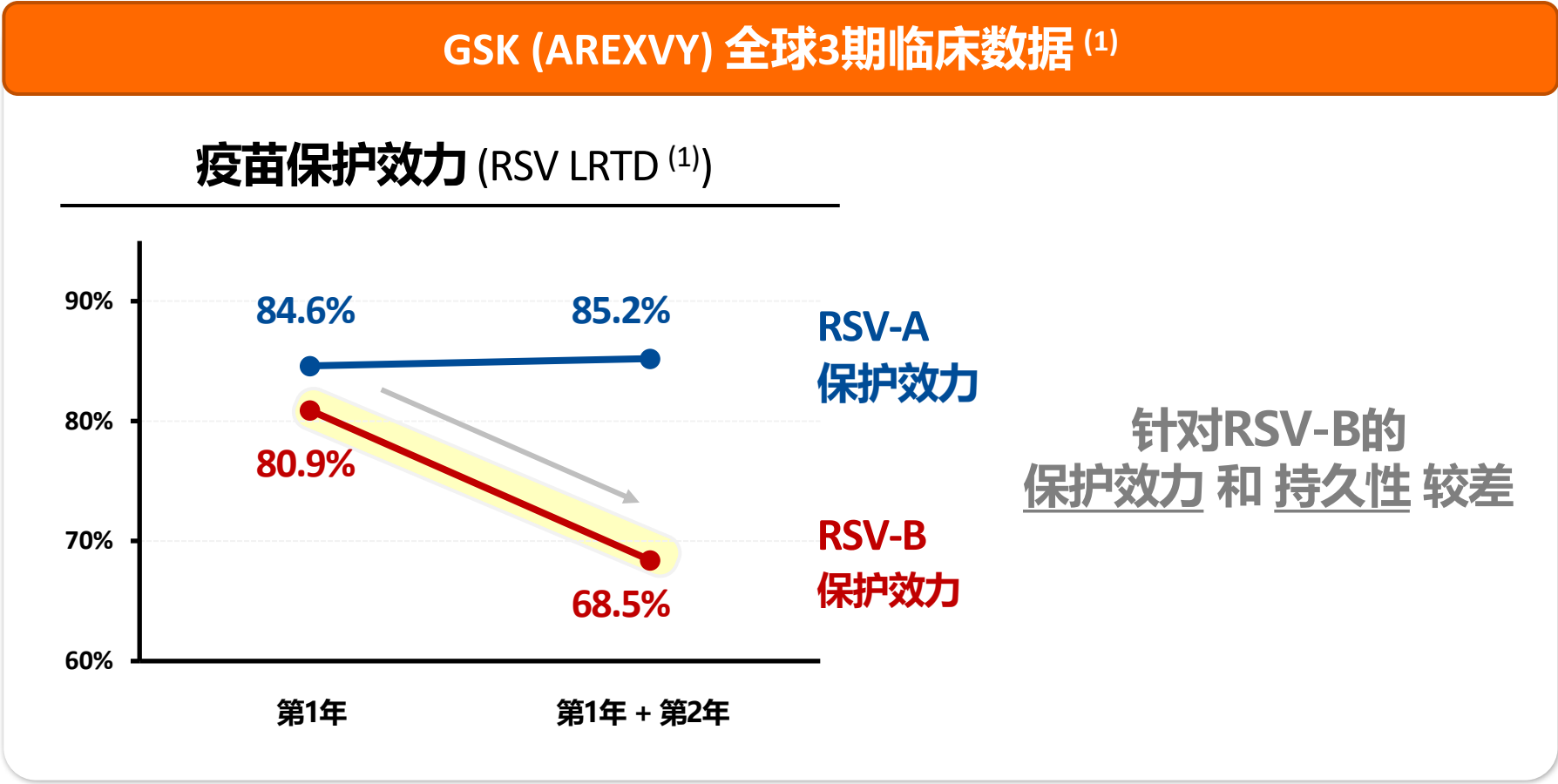
中国大陆地区急性呼吸道感染患者比例% (2009-2019年)



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

## ② 广谱的保护：单价 RSV-A 疫苗针对 RSV-B 的保护效力不优 (案例: GSK)

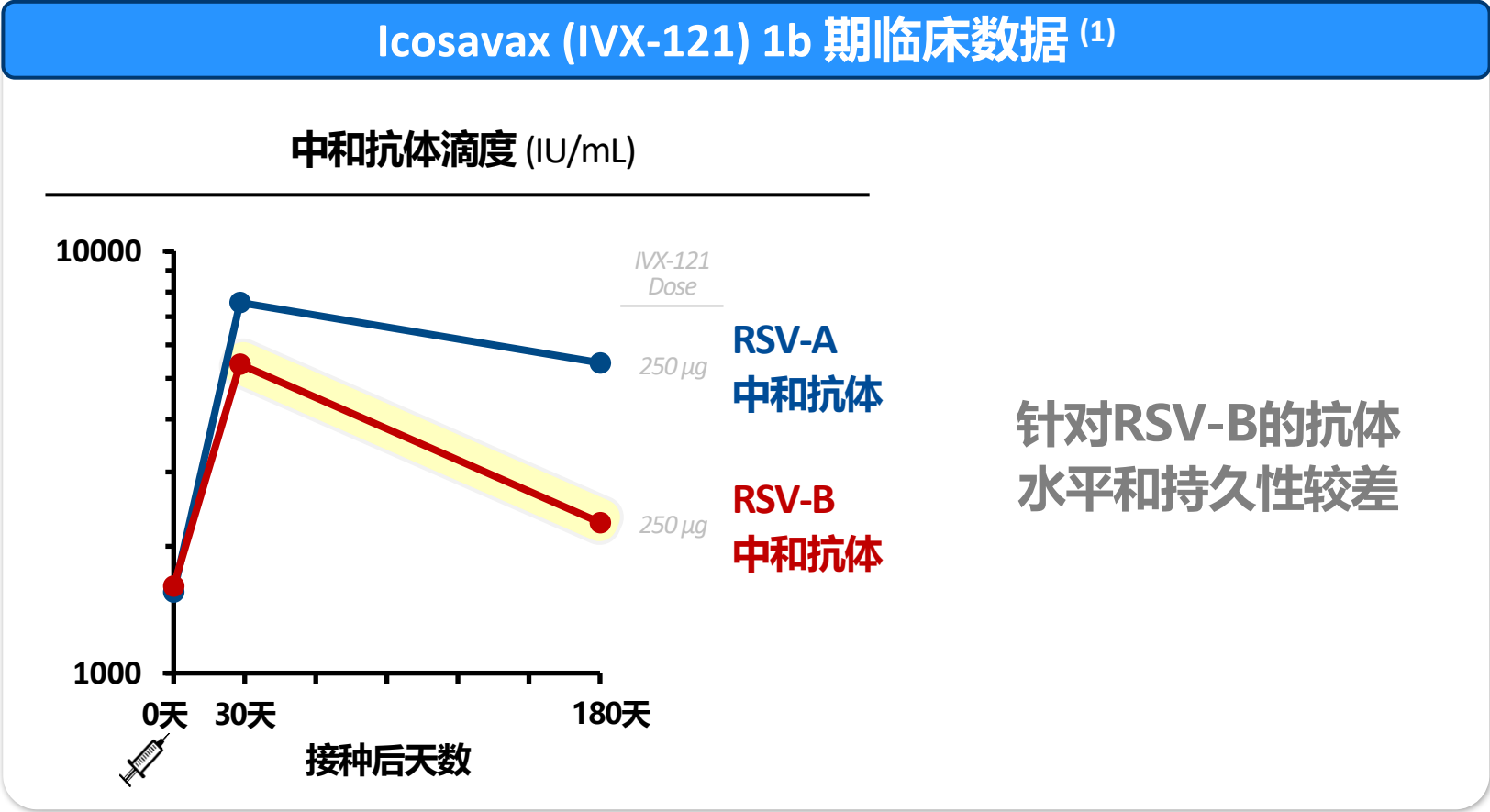
GSK (单价RSV-A疫苗) 在全球3期临床中观察到 针对RSV-B的保护效力和持久性较差



信息来源: GSK在2023年6月21日的 NCT04732871.  
(1) 疫苗有效性(RSV下呼吸道有至少2种感染症状): 在2年中接种一剂Arexvy疫苗后同安慰剂比较

## ② 广谱的保护：单价 RSV-A 疫苗针对 RSV-B 的保护效力不优 (案例: Icosavax)

Icosavax (单价RSV-A疫苗) 在全球1b期临床中观察到 针对RSV-B的中和抗体水平和持久性较差

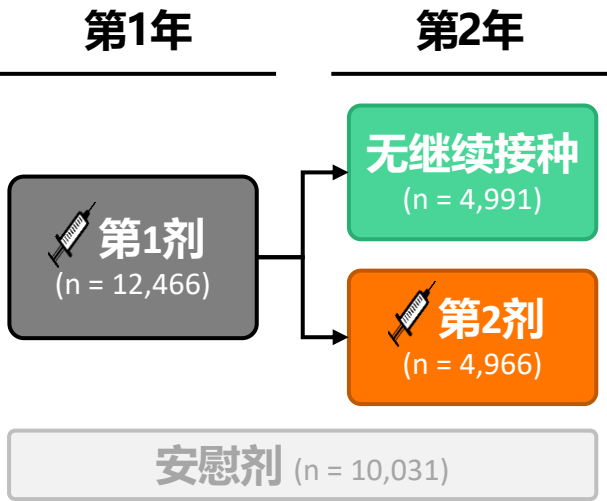


信息来源: Icosavax于2023年8月8日的投资者更新

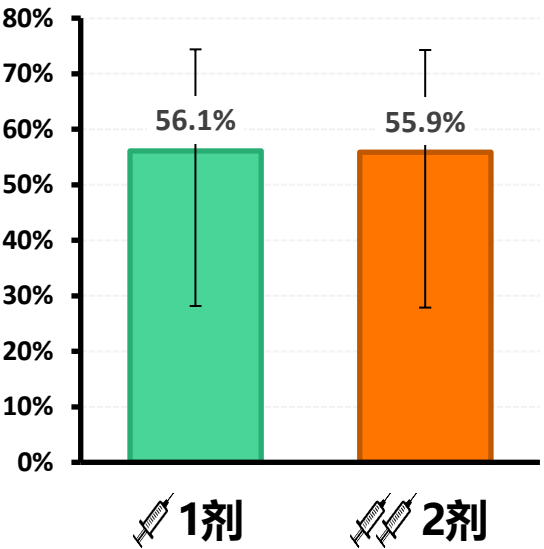
### 3 持续接种的能力：能否满足年度季节性加强接种的需求？

- **GSK在全球3期临床中** 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（并且中和抗体的加强也较弱）
- 可能跟GSK PreF三聚体化技术有关：非人源**T4 Foldon**可能会诱导**预存免疫**，导致针对PreF免疫应答的干扰

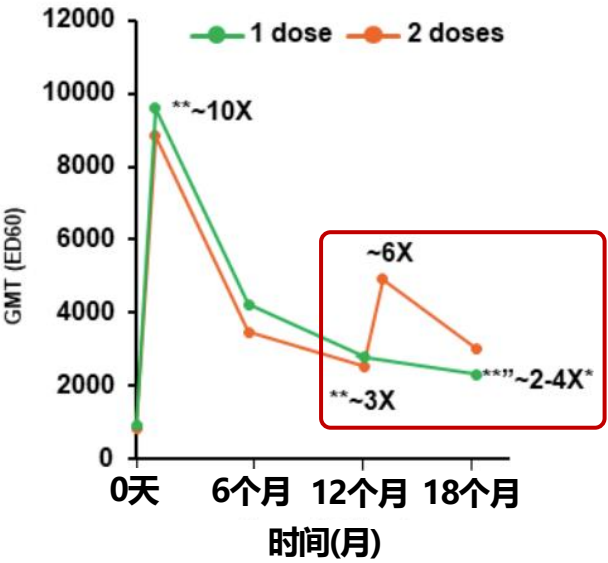
GSK 全球3期临床方案



第2年的 保护效力 (RSV-LTD)



中和抗体滴度



  和  的RSV疫苗都用了 **T4 Foldon** 技术，后续继续接种的有效保护性存疑

  的 **Trimer-Tag** 技术(人源)在多项临床试验中 **未观察到产生预存免疫的现象**

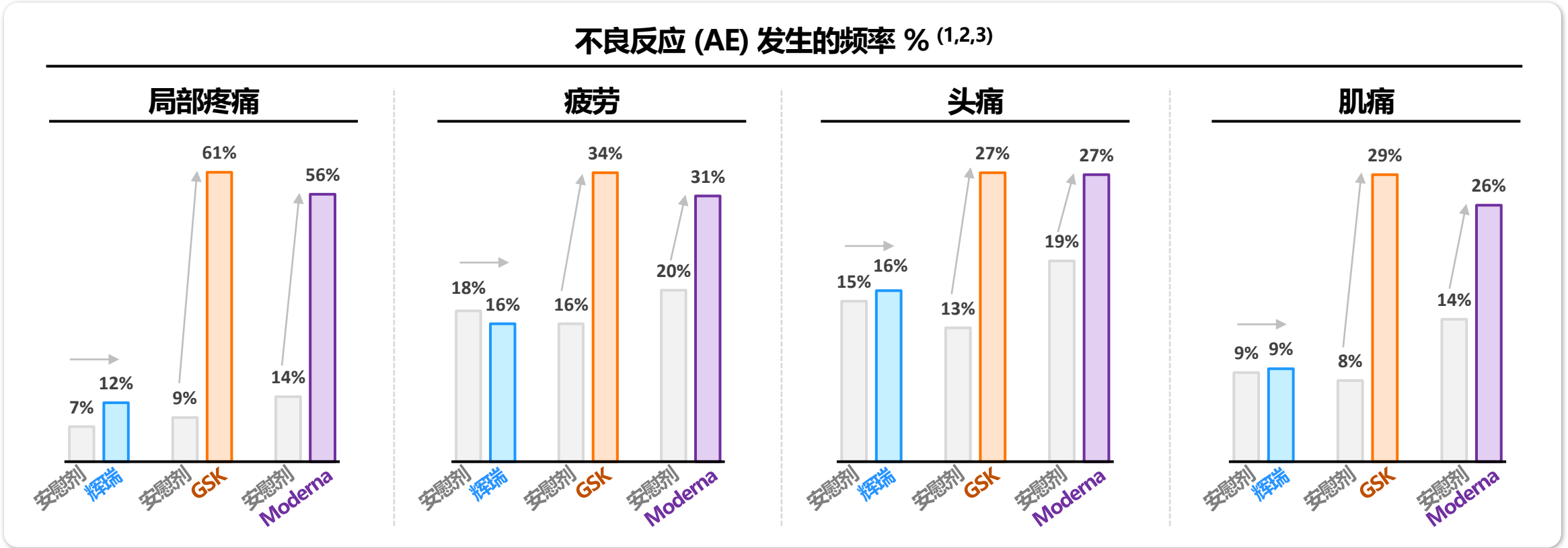
信息来源: GSK于2023年6月21日的ACIP信息展示, NCT04732871. 疫苗有效性(RSV下呼吸道有至少2种感染症状)



# 4 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，尤其是RSV疫苗的首要目标人群是老年人和婴幼儿

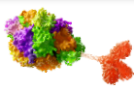
 重组蛋白 (无佐剂)     重组蛋白 (水包油佐剂)     mRNA



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

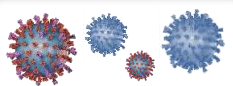
# SCB-1019具备成为全球最佳RSV疫苗及高度差异性的潜质

- ✓ 三叶草致力于成为中国自研RSV疫苗市场的领导者，并具有全球同类产品竞争的潜力
- ✓ 三叶草生物通过我们独特的自研技术平台优势，能够解决RSV疫苗开发过程中的高技术壁垒



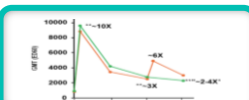
## ① 差异化的稳定PreF三聚体

- ✓ 稳定的融合前F抗原(PreF)三聚体对RSV疫苗至关重要<sup>(1)</sup>
- ✓ SCB-1019 采用**专有的稳定突变和Trimer-Tag**平台技术；成功构造稳定的PreF三聚体
- ✓ 临床前研究显示，与DS-Cav1(包括GSK和Icosavax在内的其它企业使用的PreF抗原) 相比较，SCB-1019拥有**显著的中和特性**



## 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<sup>(2)</sup>
- ✓ 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** (已由临床前研究验证)



## ③ 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3期临床中**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**



## ④ 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)



## ⑤ 已验证的商业化GMP生产能力

- ✓ **被验证过的CMC平台及商业化GMP生产能力**
- ✓ SCB-1019将使用三叶草生物的新冠疫苗所采用过的**经验证的Trimer-Tag平台**
- ✓ 经验证过的三叶草长兴基地已**多次通过GMP检查**，拥有由中国药监局颁发的**药品生产许可证**，且拥有规模化的生产产能

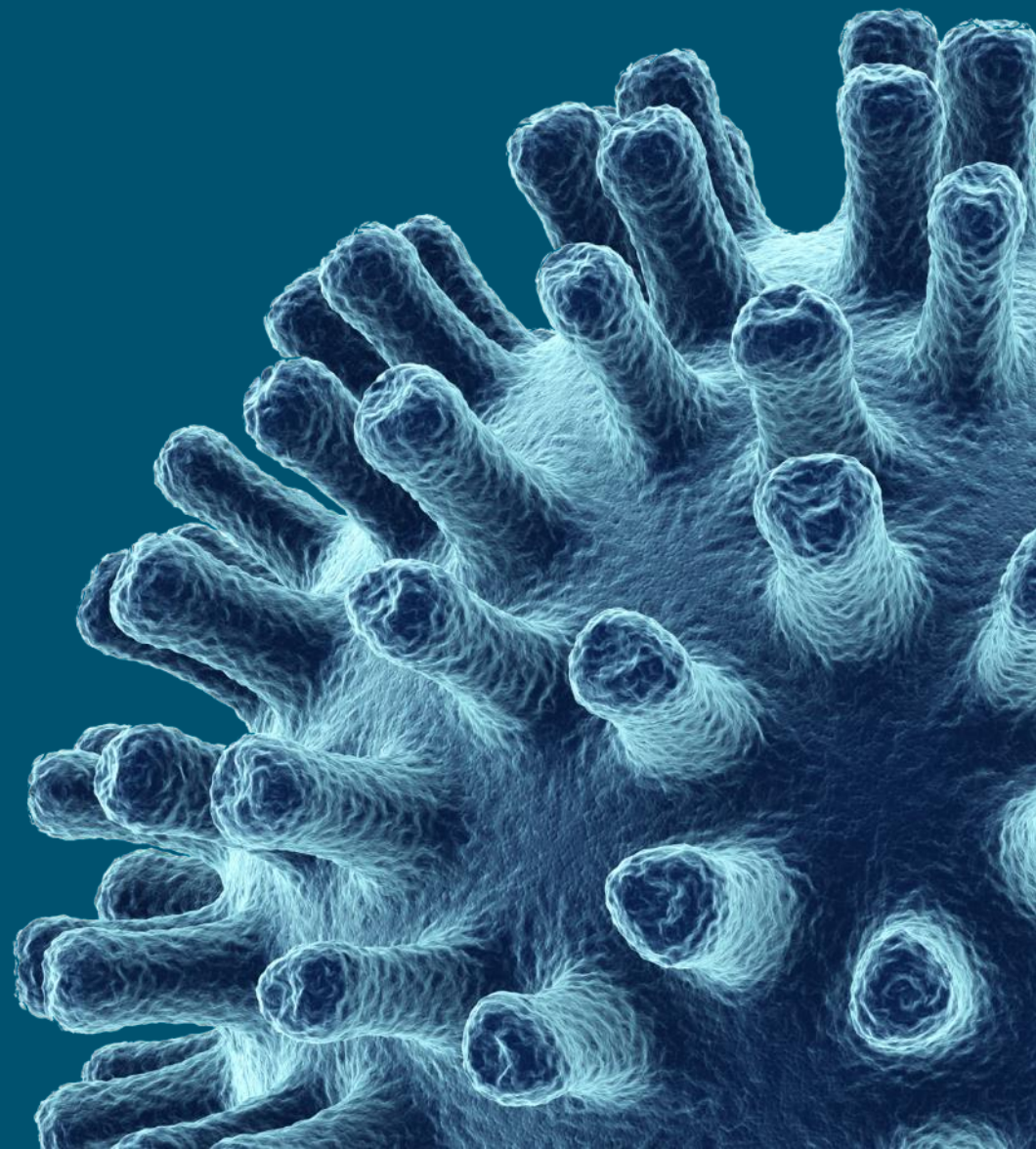
注:

(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于2023年6月公布的ACIP信息展示, NCT04732871. Icosavax于2023年8月8日展示的投资者更新信息

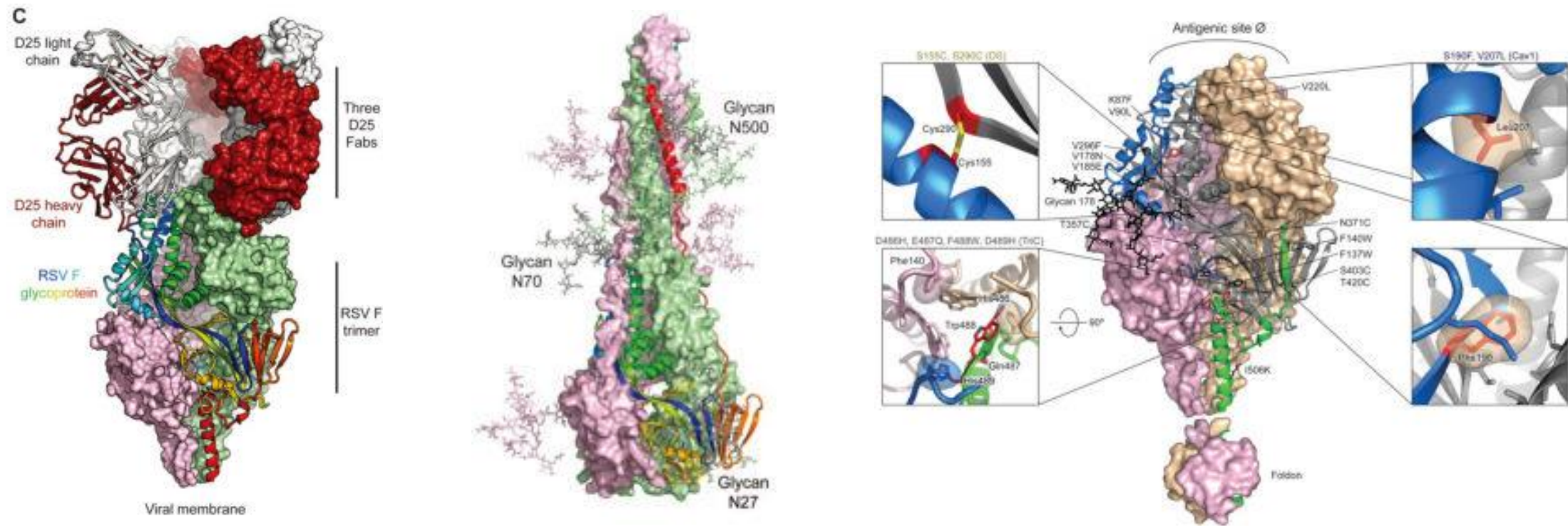
### 3 SCB-1019:

## 临床前数据和差异化 Preclinical Data & Differentiation





# 基于结构设计的PreF蛋白



目标为保持高度 稳定和天然PreF三聚体 的结构

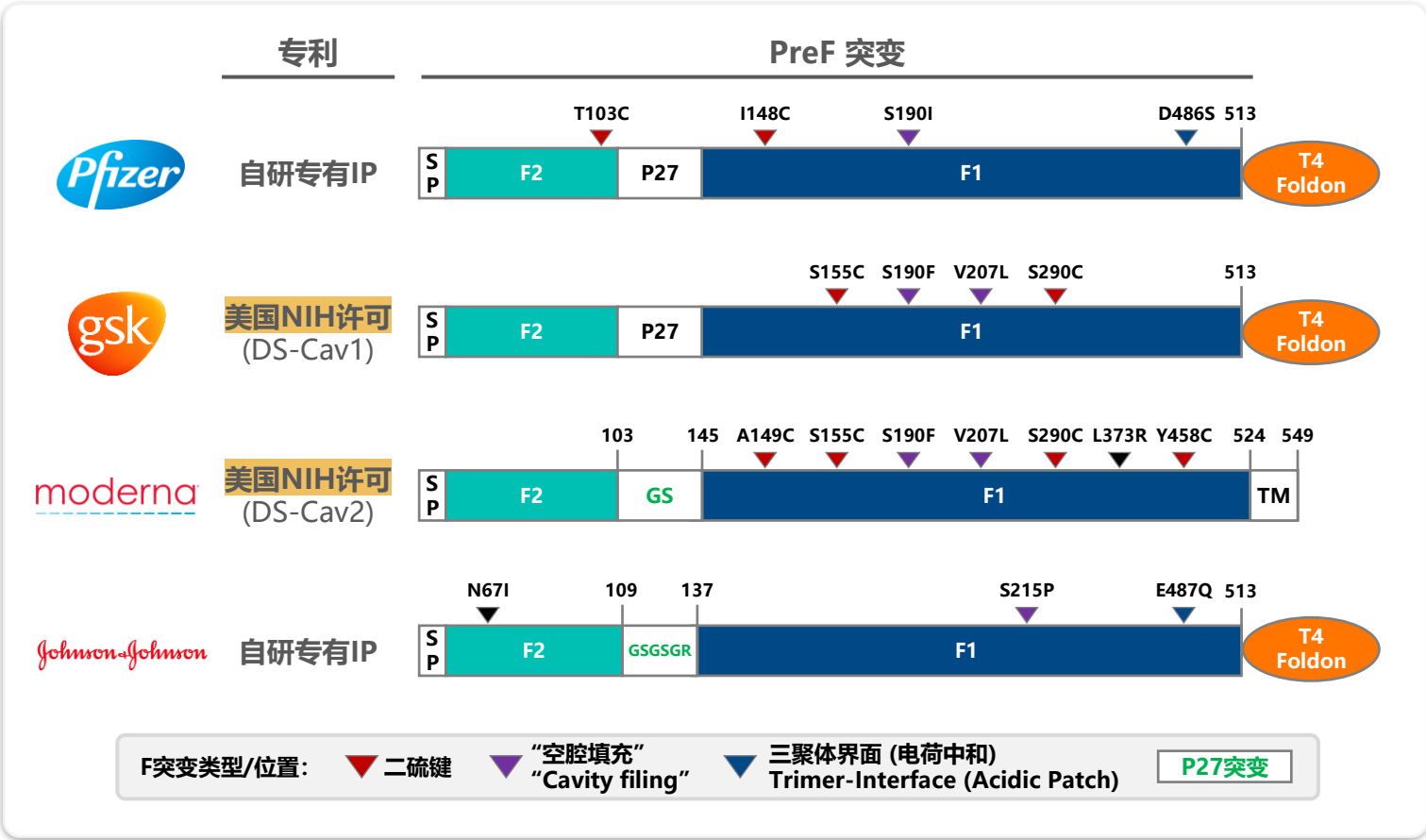


# 稳定天然PreF三聚体结构的策略

✓ SCB-1019 使用了三叶草 自研专有的突变 + Trimer-Tag技术

## SCB-1019保持稳定PreF结构 高度差异化的策略

- ✓ **自研专有的突变:** 使用了跟其它公司和美国国立卫生研究院(NIH)不一样的突变; 目标为专注在1个区做少数的突变来保持更天然融合前的结构
- ✓ **Trimer-Tag** PreF通过Trimer-Tag标签的三聚体化可能优于GSK和辉瑞用的T4 Foldon标签, Trimer-Tag (胶原蛋白来源) 的结构较灵活, 与F蛋白融合可保持PreF高度天然三聚体的结构

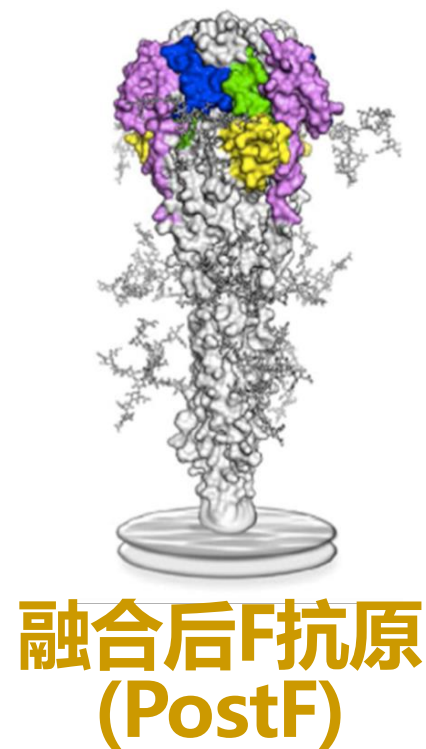
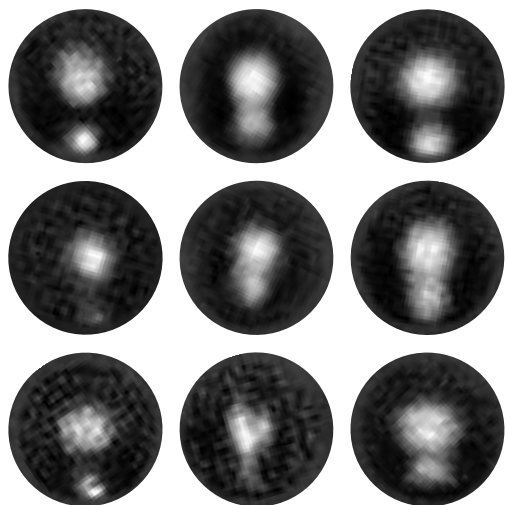


# SCB-1019 确定为一种稳定的Pre-F三聚体

- ✓ 稳定PreF结构：通过在F蛋白上编辑 专有的稳定性突变 + Trimer-Tag平台技术 获得
- ✓ SCB-1019保留了主要的中和抗体表位(Ø、V、IV、III、II、I)，并且与融合后的特异性抗体的结合较弱

## SCB-1019 (RSV PreF-三聚体) 结构确认

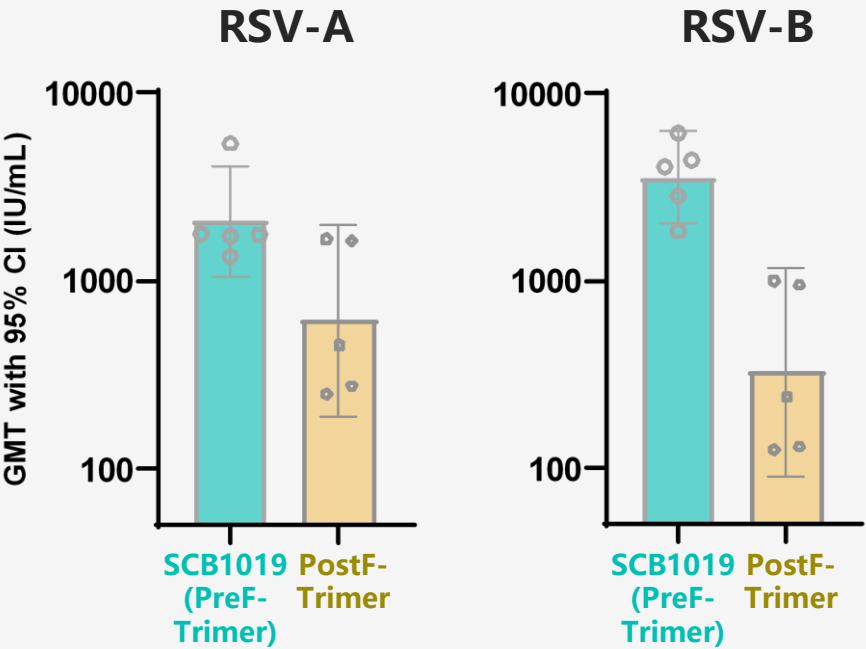
电子显微镜负染结构



# SCB-1019 (PreF-Trimer) 明显优于融合后F-三聚体(PostF-Trimer)

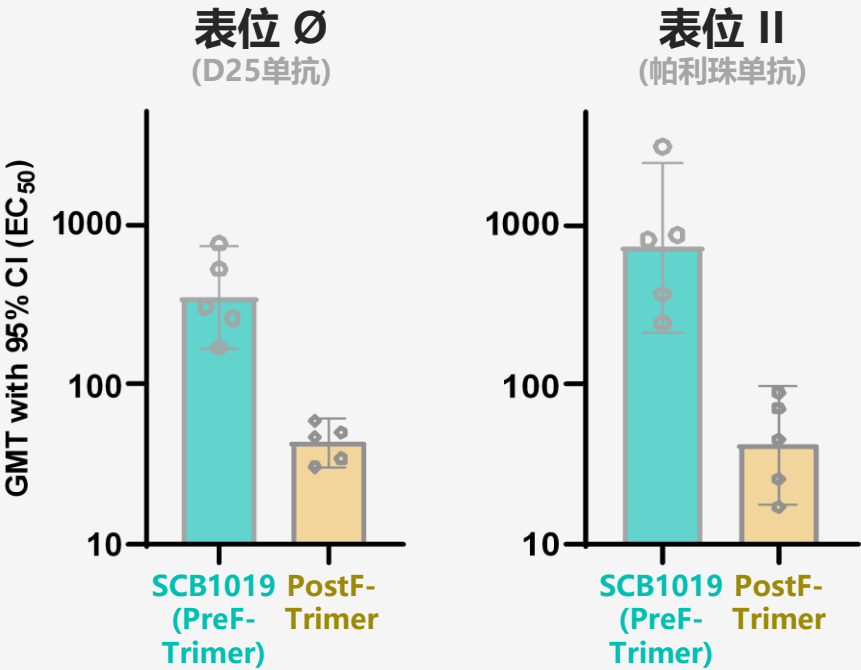


中和抗体滴度 (IU/ml)



SCB-1019 比 PostF 高出 约10倍

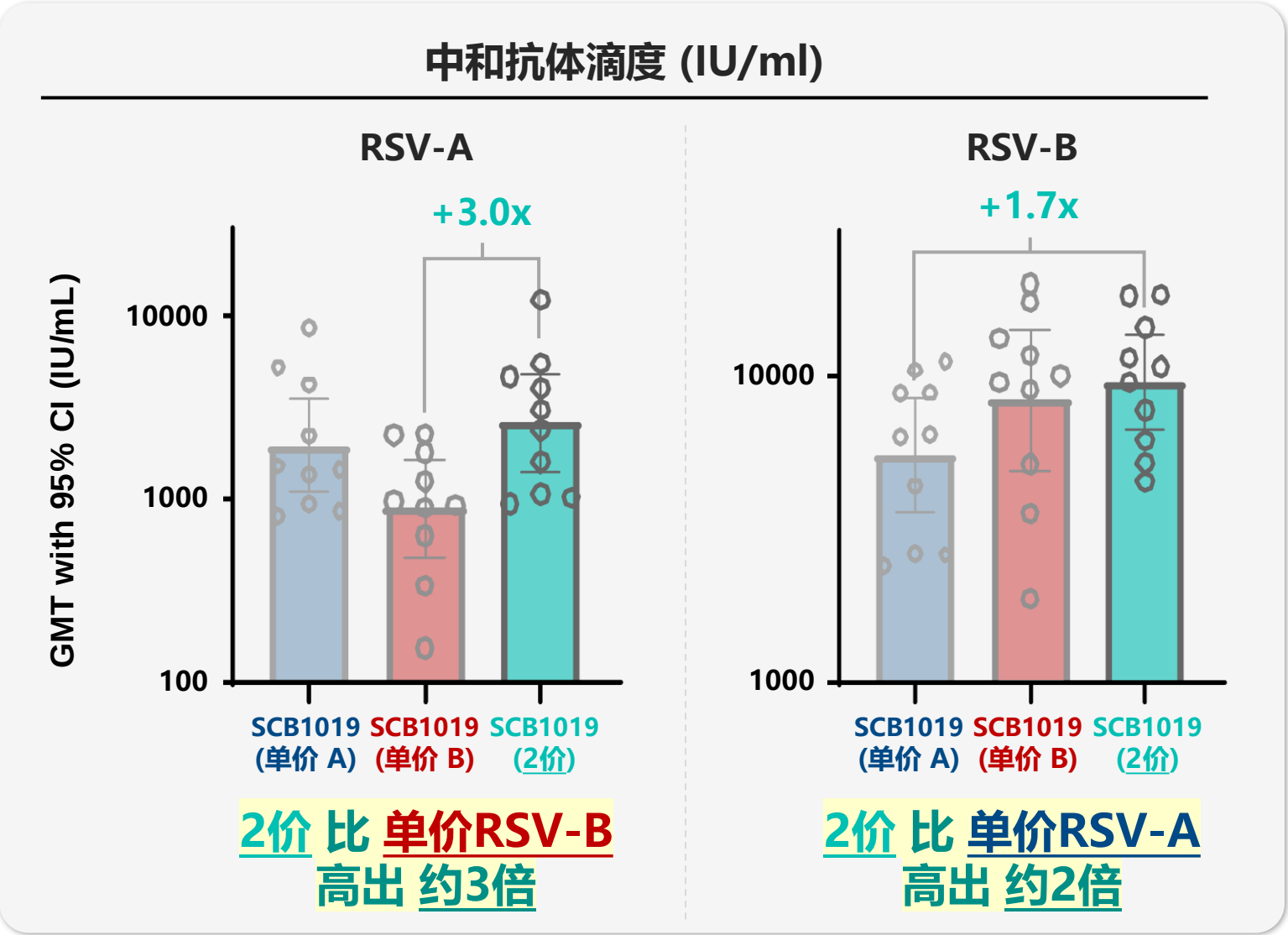
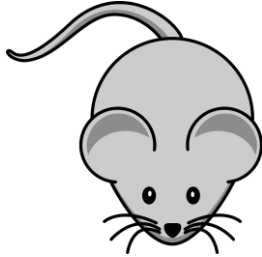
中和表位的 竞争抗体滴度 (EC<sub>50</sub>)



SCB-1019 比 PostF 高出 约20倍

注: 非人类灵长类(即猴子, NHP)在接种加强针疫苗14天后, 采集血清做免疫原性检测

# SCB-1019二价苗 的免疫广谱性优于 单价RSV-A / RSV-B疫苗

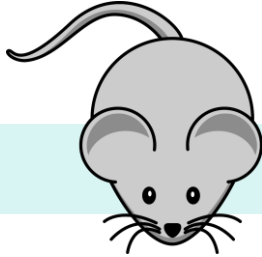


☑ SCB-1019 2价苗 (RSV-A + RSV-B) 的广谱性最优

注: 未经免疫的天然小鼠接种SCB-1019 (A, B, 或双价)疫苗28天后, 采集其血清进行免疫原性检测

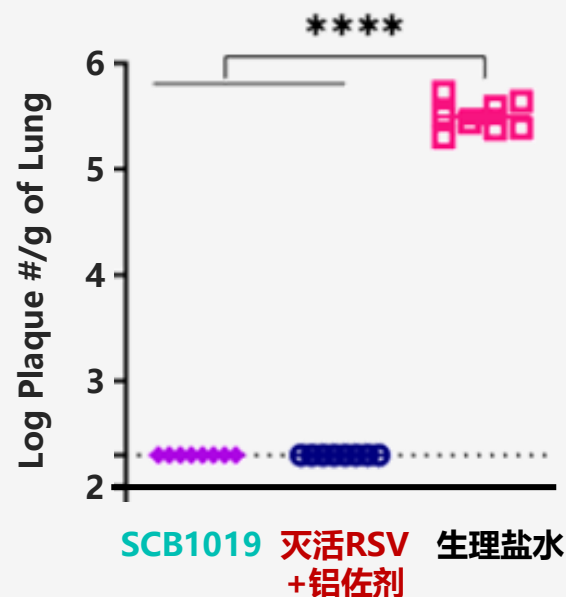


# SCB-1019 可预防RSV病毒感染，且未观察到症状加强的现象 (VED)



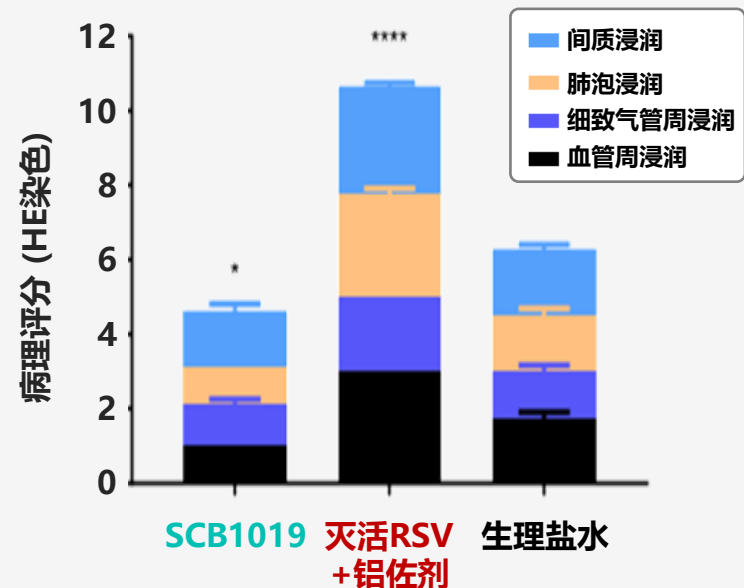
## 鼠型RSV病毒 攻毒实验

肺部病毒载量 – 5dpi



☑ SCB-1019 可完全预防 RSV病毒肺部感染

病理评分 – 5dpi



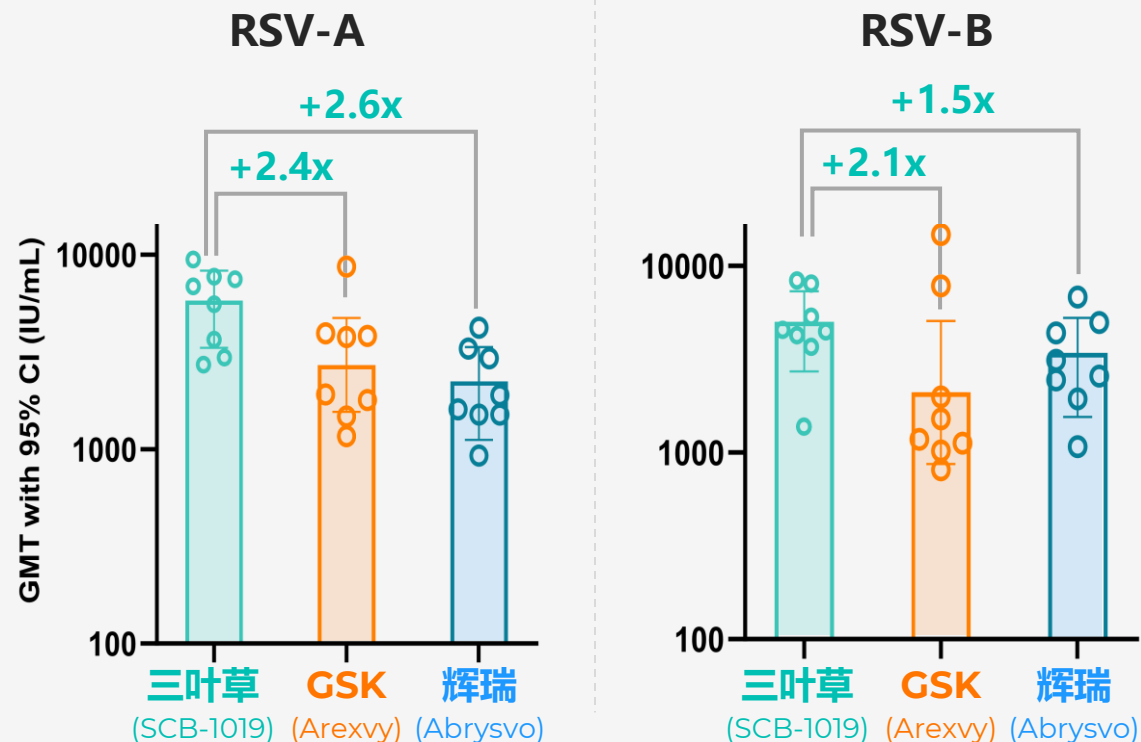
☑ SCB-1019 明显减少了RSV攻毒后的症状 (病理/体重)

☒ 灭活RSV疫苗 (PostF) 加强了RSV攻毒后的症状 (VED)

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

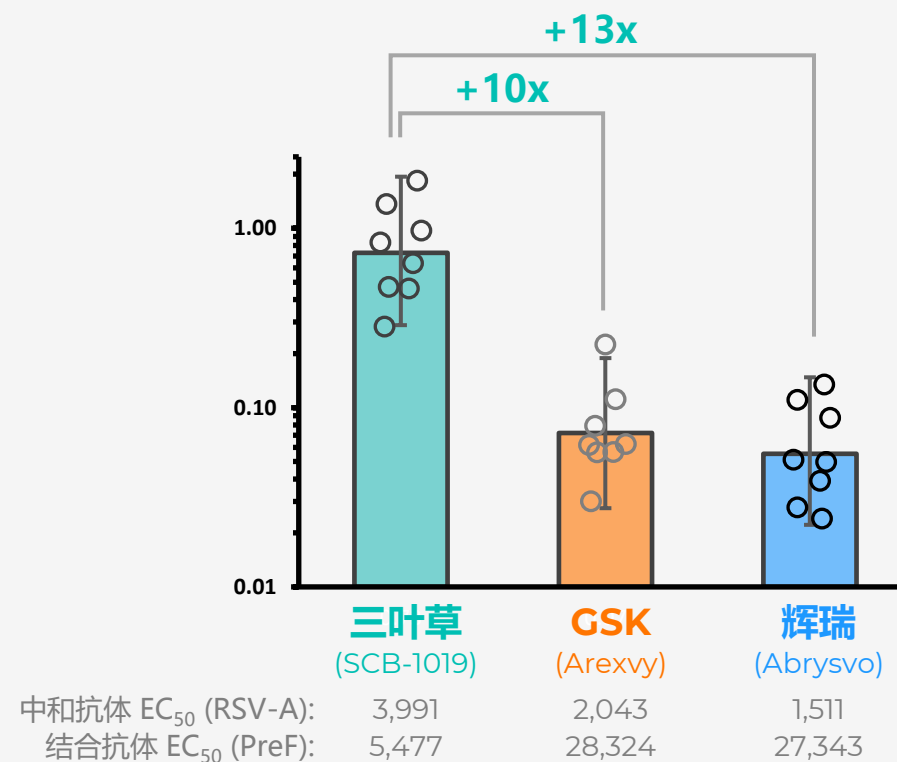


## 中和抗体滴度 (IU/ml)



☑ **SCB-1019 比 GSK / 辉瑞 高出 约2倍**

## 抗体质量：中和抗体/结合抗体 比例



☑ **SCB-1019 高出 约10倍**

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。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。

谢谢！