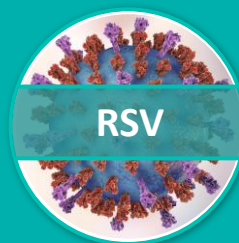


三叶草生物: 企业进展更新



RSV



hMPV



PIV3

2026年1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。

总结概要

三叶草正开发潜在 全球首款 (FiC) 及 同类最佳 (BiC) 的 呼吸道联合疫苗 RSV+hMPV±PIV3 (II期临床进行中), 并有望实现对已接种首针RSV疫苗的人群进行有效的重复接种, 以重建保护效力并扩大保护范围

近期里程碑与催化剂:

- ☒ **2025年7月:** 赛诺菲 基于 RSV+hMPV 二联苗 I 期临床数据 斥资 16亿美金收购Vicebio 进一步验证了全球未满足的需求
- ☒ **2025年10月:** 三叶草生物公布其 呼吸道联合疫苗 RSV+hMPV±PIV3 及 RSV 疫苗重复接种 的 I期临床试验均获得积极数据
- ☒ **2026年1月:** 三叶草生物启动 呼吸道联合疫苗 RSV + hMPV ± PIV3 的 II期临床试验

后续计划:

- ☐ **正在进行中:** 三叶草生物进一步深化推进 国际合作机会 探索 (价值最大化)
- ☐ **2026年上半年:** 正在进行中的 RSV疫苗重复接种 I期临床试验更多数据
- ☐ **2026年:** 呼吸道联合疫苗 RSV +hMPV±PIV3 的 II期临床试验数据结果

三叶草生物的Trimer-Tag(蛋白质三聚体化)疫苗开发技术平台

- **高度差异化疫苗技术平台**：是全球唯一——一个利用 全人源 + 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 (可诱导强烈和精准自然的中和免疫应答)，而且不产生预存免疫的问题 (潜在可持续接种加强 + 拥有安全性优势)
- **已被充分验证的技术平台**：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(EUA)

Trimer-Tag 疫苗技术平台



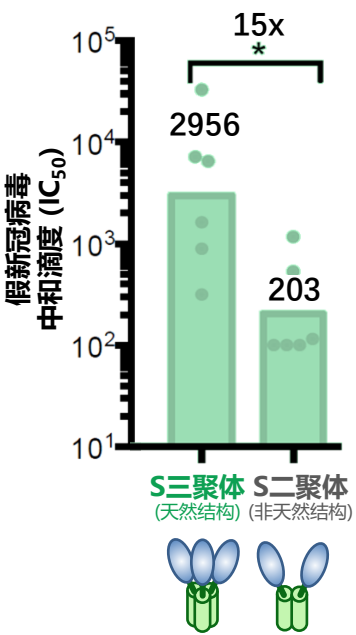
20+ 潜在病毒抗原

冠状病毒	呼吸道合胞病毒	偏肺病毒
人副流感病毒	流感病毒	埃伯斯坦-巴尔病毒
单纯疱疹病毒	狂犬病毒	艾滋病病毒

- ✓ 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，在新冠疫苗 SCB-2019 (CpG 1018/铝佐剂) 的2/3期临床试验中均未观察到抗药物抗体(ADA)
- ✓ 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

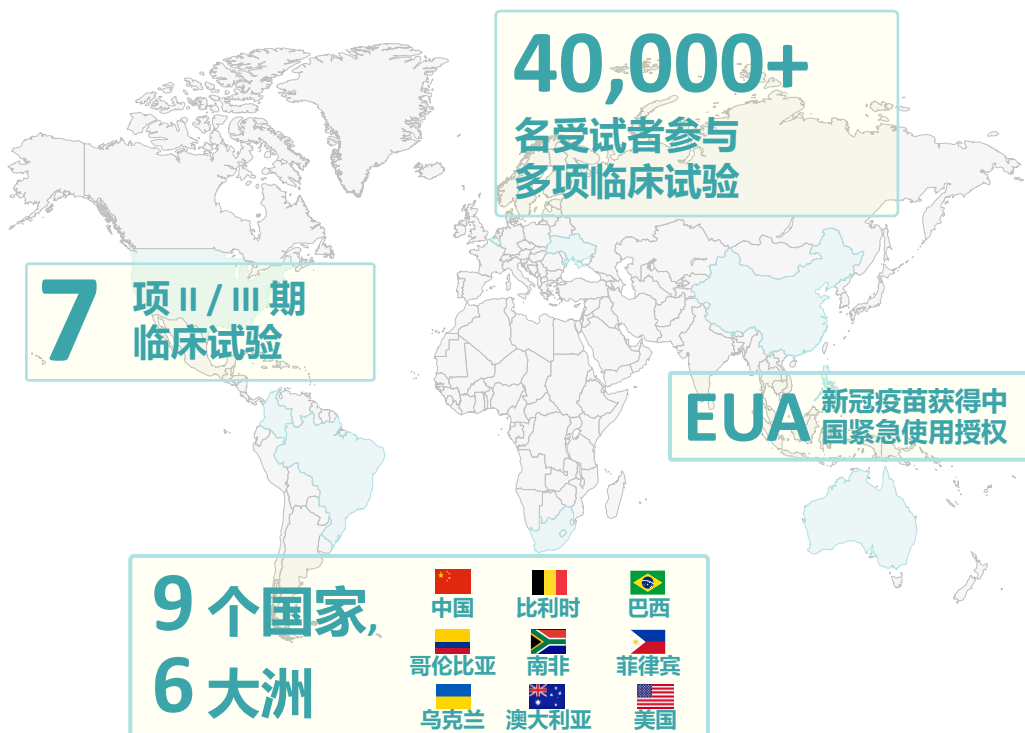


注：具有天然三聚体刺突抗原的代表性病毒列表是说明性的，但并不详尽。缩写：ADA (抗药性抗体)
“三聚体”指由同一物质的三个分子或离子组合或结合而成的分子或阴离子。三聚是一种化学反应，使用三个相同的分子聚合成一个单一的三聚体。由两个或两个以上最初编码为单独蛋白质的基因连接而成，且由三个相同的简单部分组成的蛋白质称为“三聚体融合蛋白”。三聚体化标签指来自前胶原蛋白的C端-前肽结构域的蛋白质标记 (Trimer-Tag)，能够自聚组装成由二硫键连接的三聚体。
1) 在小鼠中接种两剂S三聚体(三聚体化的SARS-CoV-2刺突蛋白)或S二聚体(Fc化的SARS-CoV-2刺突蛋白)的第0天和第21天，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

Trimer-Tag: 一个安全，强有效，且已获得全面验证的疫苗开发平台

✓ 全球范围广泛的临床接种经验

- ✓ 在全球 9个国家 和 6大洲 已累计接种 40,000+ 剂次
- ✓ 在广泛人群类别 (老年人，成年人，青少年，并发疾病人群⁽¹⁾)，和不同民族、种族积累了丰富的临床经验



(1) 参与了II/III期SPECTRA试验。并发疾病（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、以及2型糖尿病。

✓ 获得国际专业机构的认可和支持

- ✓ 获得来自 C E P | 3.97亿美元的资金支持，助力三叶草生物疫苗开发平台的搭建 (Trimer-Tag 蛋白质三聚体化技术平台 + 疫苗生产能力)



- ✓ 关于蛋白质三聚体化(Trimer-Tag)技术平台，全球最有名望的医学报刊均有发布 (柳叶刀, 自然通讯, 病毒学杂志等.)

RSV疫苗是已获市场验证的重磅产品，但尚未满足的两大需求决定其庞大的商业扩张机会



☑ RSV疫苗商业化首两年(2023-2024 年)的全球销售总金额已达 约40亿美元

美国适应症老年人已接种 约1,500万剂 RSV疫苗⁽¹⁾

疫苗史上商业化价值 最快兑现10亿美金 的重磅产品⁽²⁾

- GSK的AREXVY与辉瑞(Pfizer)的ABRYSV0于 2023 年 8 月在美首次商业化
- 2023 年下半年即实现约 25 亿美元销售额

然而商业化第二年(2024 年)全球销售额同比下滑约37%

- 2024 年全球销售金额降至约 15 亿美元
- **核心挑战 1:** 美国适应症老年群体**首次接种**渗透率停滞于约 40%⁽¹⁾
- **核心挑战 2:** 尽管首次接种约2年后的RSV疫苗保护效率下降，但由于平淡的临床数据，目前暂不支持开展**重复接种**⁽³⁾
- 预计 2025 年美国市场销售额将继续下滑

(1) 美国疾控中心(CDC) RSV 疫苗接种周度仪表盘 (数据截至 2025 年第二季度)。60 岁及以上成人
(2) 不包括大流行病疫苗
(3) GSK ACIP 分享材料(2024年6月26日)及新闻稿(2024年10月8日)
(4) 零售药房成本

解锁RSV疫苗市场 商业扩张 的两大未满足需求与机遇:



RSV联合疫苗
(RSV + hMPV ± PIV3)

通过显著扩大保护范围，实现 **提升接种率与定价优化** 的商业化机遇

- 美国适应症老年人⁽¹⁾ RSV疫苗接种率约为 40%，仍显著低于季节性流感疫苗最高可达 60%⁽³⁾的接种水平
- 与 RSV同类型病毒家族的人偏肺病毒 (hMPV) 与 3型副流感病毒 (PIV3)，均是导致老年人及婴幼儿发生严重下呼吸道疾病(LRTD)的重要病原体
- 目前美国市场上，单一RSV疫苗的定价约为 300 美元 / 剂⁽⁴⁾



重复接种

若能证实有效的重复接种，RSV疫苗商业化价值有望实现 **倍数级增长**

- 基于重组蛋白质路线的RSV疫苗(如 AREXVY 和 ABRYSV0) 的疫苗保护效力在首次接种 2-3年后会减弱⁽³⁾
- 美国此前已接RSV疫苗的约 1500 万名老年人(≥60 岁)，将从有效的重复接种中显著获益
- 为恢复峰值保护水平，潜在需每 2-3 年开展常规重复接种

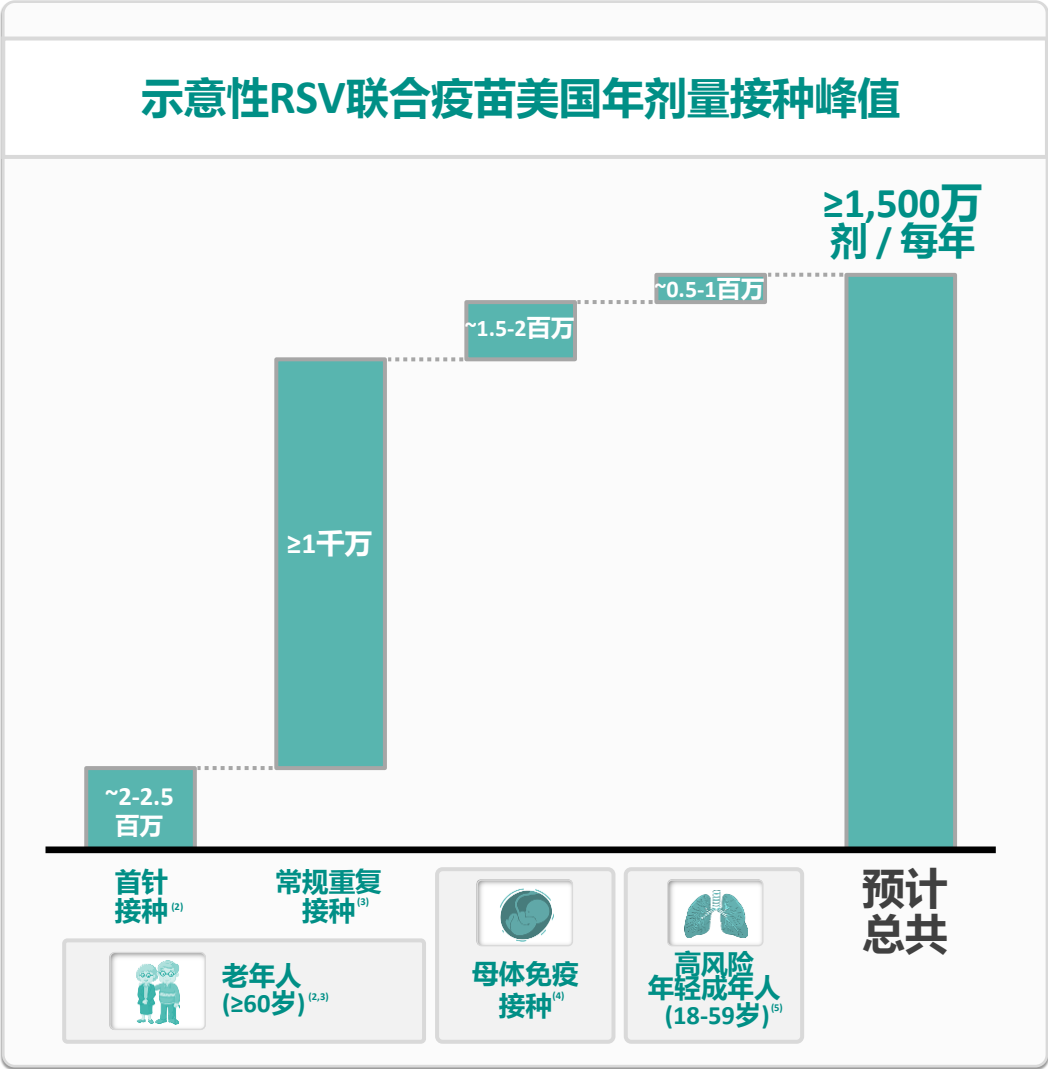
可有效重复接种的RSV联合疫苗蕴含全球潜在销售峰值 >100亿美元

可有效重复接种的RSV联合疫苗蕴含全球潜在销售峰值 >100亿美元⁽¹⁾

- **参考先例:** 2024年呼吸道肺炎球菌疫苗(如沛儿Pneumovax、PPSV 等)的全球销售额约为 80 亿美元





美国市场存在 >70亿美元 (年销量>1,500 万剂) 商业机遇

- 2023 年下半年, RSV 单苗(Arexvy/Abrysvo)在首次商业化推出的前五个月销量约为25亿美元, 有效佐证了未来RSV联苗的潜在商业价值
- 美国此前约有1,500万适应症老年人接种了单一RSV疫苗, 这为RSV联合疫苗接种提供了依托存量快速变现的绝佳机会



注: 本数据为初步示意性估算, 仅用于讨论目的, 可能根据新出现的数据及评估结果发生变动。肺炎球菌疫苗年度销售额数据来源于企业报告。
[1] 假设条件包括: RSV联合疫苗净定价为每剂400-500美元; 基于2023-2024年沛儿(Pneumovax)疫苗销售额(企业报告), 假设美国与美国以外地区的销售额地理分布比例为 2:1; 美国总人口假设数据来源于 Statista(2023年); [2] 假设条件包括: 美国每年新增老年人(≥60岁)总数为350-400万人; RSV联合疫苗接种率最高可达 60%; [3] 假设条件包括: 重复接种间隔为2-3年; 60岁老年人平均剩余寿命为25年; 重复接种依从率约为60%; 据此推算, 单个老年人在首次接种后, 后续约需5剂重复接种; [4] 假设条件包括: 美国每年孕妇总数约为350万人(数据来源于美国疾控中心CDC国家卫生统计中心, 2024年); 参考2025年上半年Abrysvo母体免疫接种率约39%(数据来源于美国免疫实践咨询委员会ACIP于2025年6月25日会议演示文稿); 假设RSV联合疫苗母体免疫接种率为40-50%; [5] 假设条件包括: 美国18-59岁成人总数约为2,000-2,500万; 根据2024年8月15日美国疾控中心CDC《发病率与死亡率周报》, 18-49岁和50-64岁成人中, 因肥胖、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、心力衰竭、慢性肾病、哮喘等基础性病导致RSV相关下呼吸道疾病(RSV-LRTD)住院风险升高的人群比例分别约为9.5%和24%; 假设该高风险人群中, RSV联合疫苗单剂接种率约为40-50%(重复接种将为市场带来进一步增长空间)。

基于 RSV-hMPV 联合疫苗 I 期临床数据，赛诺菲 Sanofi 以高达 16 亿美元 收购 ViceBio

sanofi 收购 vicebio		
收购日期	公布	2025年7月22日
	完成	2025年12月4日
收购交易价		11亿美金 现金首付款; 高达 16亿美金 总对价 ⁽¹⁾
收购发生 之际的 临床数据 ⁽²⁾	 RSV-hMPV 二联苗	<input checked="" type="checkbox"/> 临床 I 期数据 (临床数据没有公布)
	 RSV-hMPV-PIV3 三联苗	<input type="checkbox"/> 没有临床数据 (临床前阶段)
	 RSV 重复接种	<input type="checkbox"/> 没有临床数据 (没有进行头对头 Arexvy 重复接种临床试验)
	 蛋白亚单位平台技术	<100 受试者注射 分子钳平台 (MC2S)

顶级大药企仅基于ViceBio公司RSV-hMPV联合疫苗 I 期临床数据而推动的重磅收购交易，进一步充分印证RSV联合疫苗赛道存在显著的全球未满足需求 及 国际大药企(MNC)商务拓展(BD)部门的浓厚兴趣

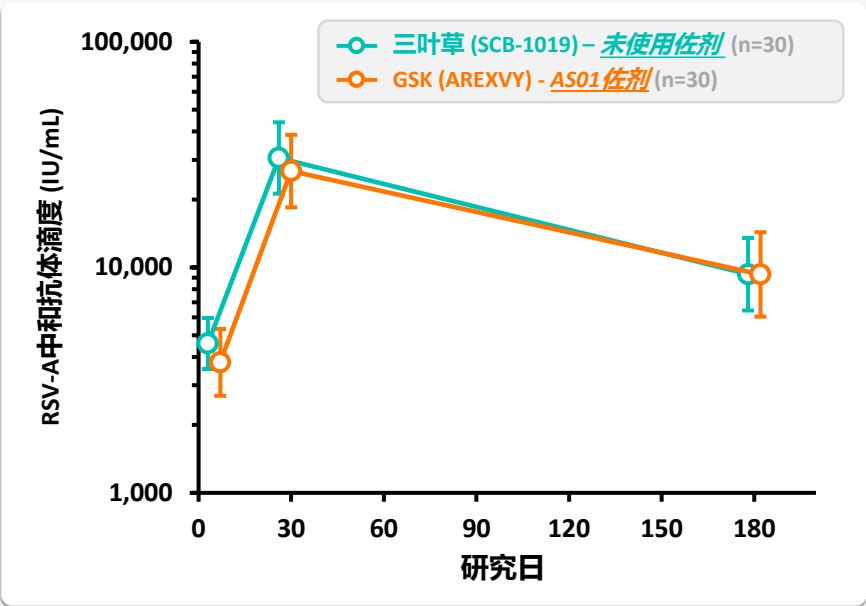
三叶草生物是目前全球唯一一家拥有处于临床阶段的RSV-hMPV联合疫苗的企业

- 三叶草生物目前还是 全球拥有 首个 也是 唯一处于临床阶段的 基于重组蛋白路线RSV-hMPV-PIV3联合疫苗资产的企业
- 三叶草生物也正在进行 首个 RSV异源加强接种临床试验

资料来源: 截止至2026年1月公开披露信息和公司网站
注: 意向性信息仅供讨论参考
(1) 高达4.5亿美金的研究和监管里程碑事件
(2) NCT06556147.

对于未接种过 RSV 疫苗的老年人群，未使用佐剂的 SCB-1019 (三叶草生物 RSV PreF 疫苗) 与 AS01 佐剂的 AREXVY (GSK RSV PreF 疫苗) 开展的头对头首针临床试验中，前者展现出 同类最佳(BiC) 的综合免疫原性与耐受性特征

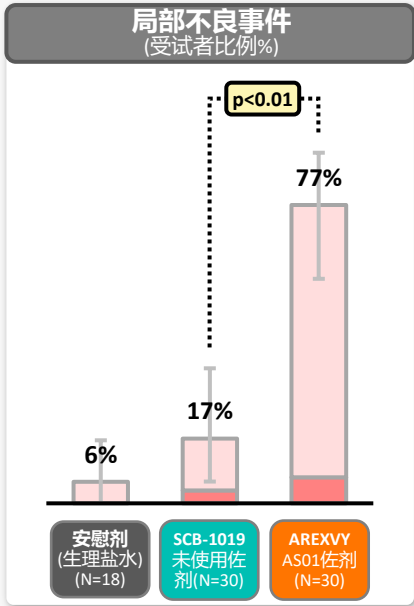
RSV中和抗体滴度 (IU/mL)



☑ 诱导RSV中和抗体滴度水平 及 持久性相当: 1个月后的中和抗体几何均值倍增率(GMFR)都约 6 至 7 倍, 同时6个月后几何均值倍增率(GMFR)都约 3 倍

缩写说明: IU/mL (每毫升国际单位)、GMT(几何均值滴度)、GMFR(几何均值倍增率)。注释: 圆点代表几何均值滴度(±95% 置信区间)。上图显示的是RSV-A中和抗体的检测结果与之相当。RSV中和滴度以每毫升国际单位(IU/mL)表示, 该数值是通过与NIBSC 16/284参考血清对比计算得出。检测由第三方检测实验室采用经过验证的RSV中和检测方法进行。

安全性与反应原性



安全性和反应原性结果

- ☑ 与GSK使用AS01佐剂的RSV疫苗 AREXVY (76.7%) 相比, 三叶草生物未使用佐剂的SCB-1019 (16.7%) 的局部不良事件(AEs)发生率 明显较低
- ☑ SCB-1019 的局部和全身不良事件 (AEs)总体较轻, 与生理盐水安慰剂组相当
- ☑ 未观察到与疫苗相关的严重不良事件(SAEs), 特殊关注的不良事件 (AESIs)或局部不良事件(AEs)导致的停药

☑ 卓越的局部耐受性 + 良好的安全性特征
(此外: 蛋白质三聚体40,000+剂次的人体安全数据)

注: 接种RSV疫苗(每组30名受试者)或生理盐水安慰剂(整个临床 I 期中共18名安慰剂受试者)后, 经历特定不良事件 (AEs)的老年受试者(60-85岁)的百分比。显示了95%的置信区间。浅粉色条形图代表轻度不良事件, 较深的粉色条形图代表中度不良事件。未观察到严重不良事件。

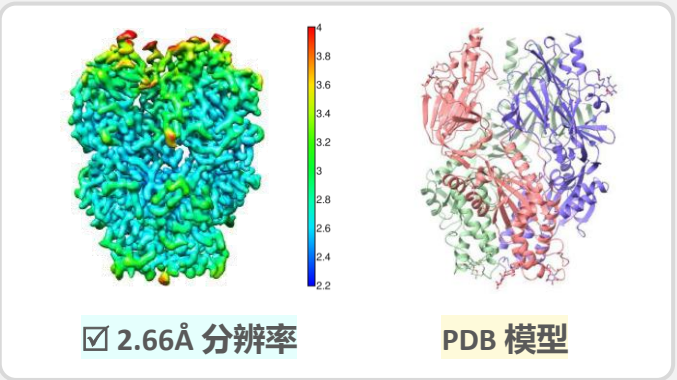
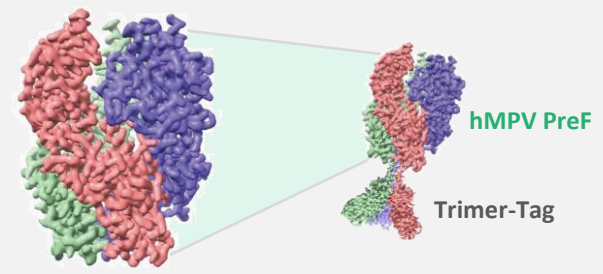
三叶草生物已成功为其 hMPV 和 PIV3 抗原实现稳定的 PreF 三聚体构象

基于 **RSV PreF** 和蛋白质三聚体化 (Trimer-Tag) 疫苗研发平台经验
开发了三聚体 **hMPV** 和 **PIV3** 抗原

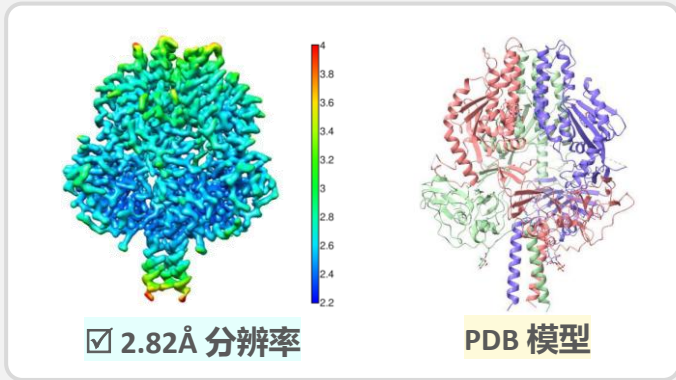
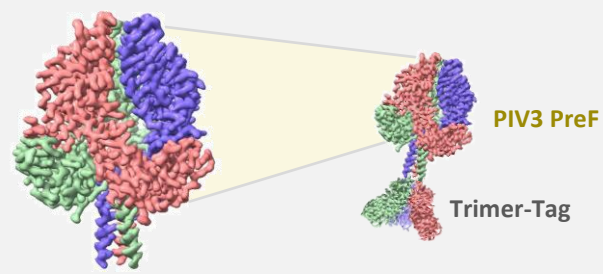


三叶草生物 hMPV 和 PIV3 PreF 抗原的冷冻电镜结构已解析 (分辨率 < 3Å)

三叶草生物 **hMPV** PreF-三聚体

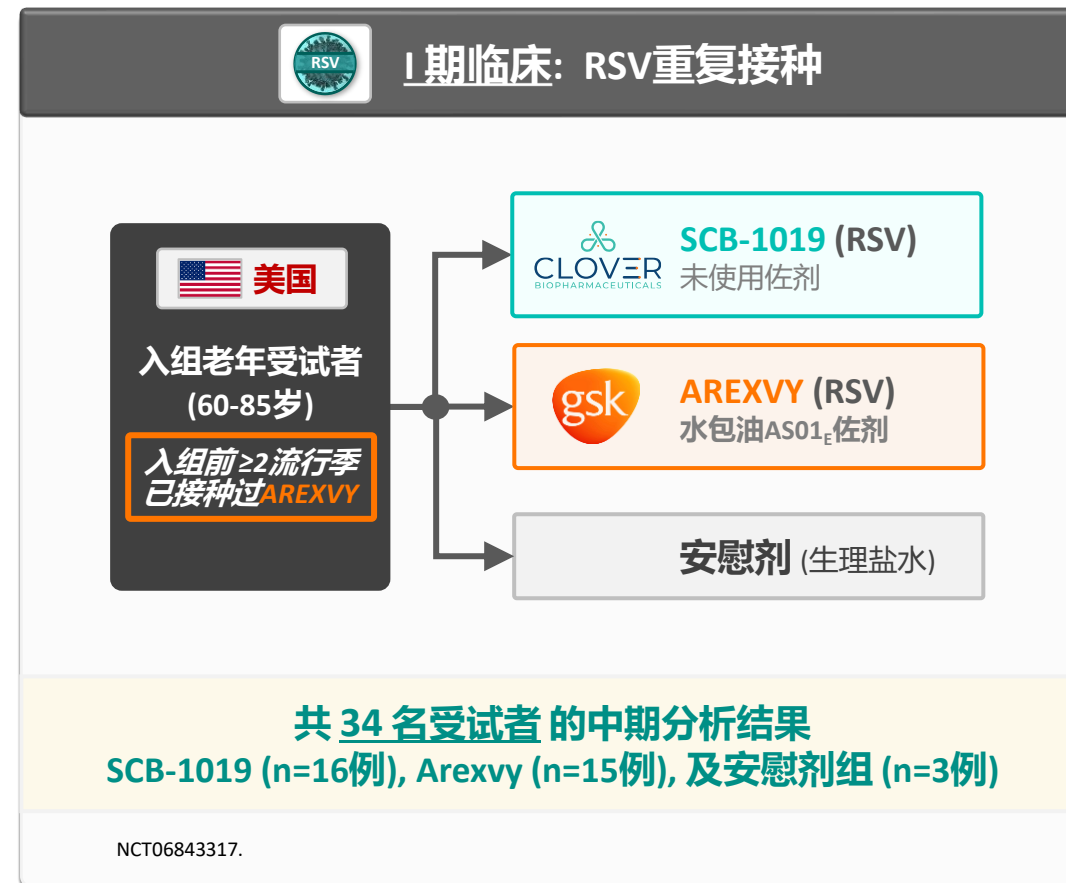
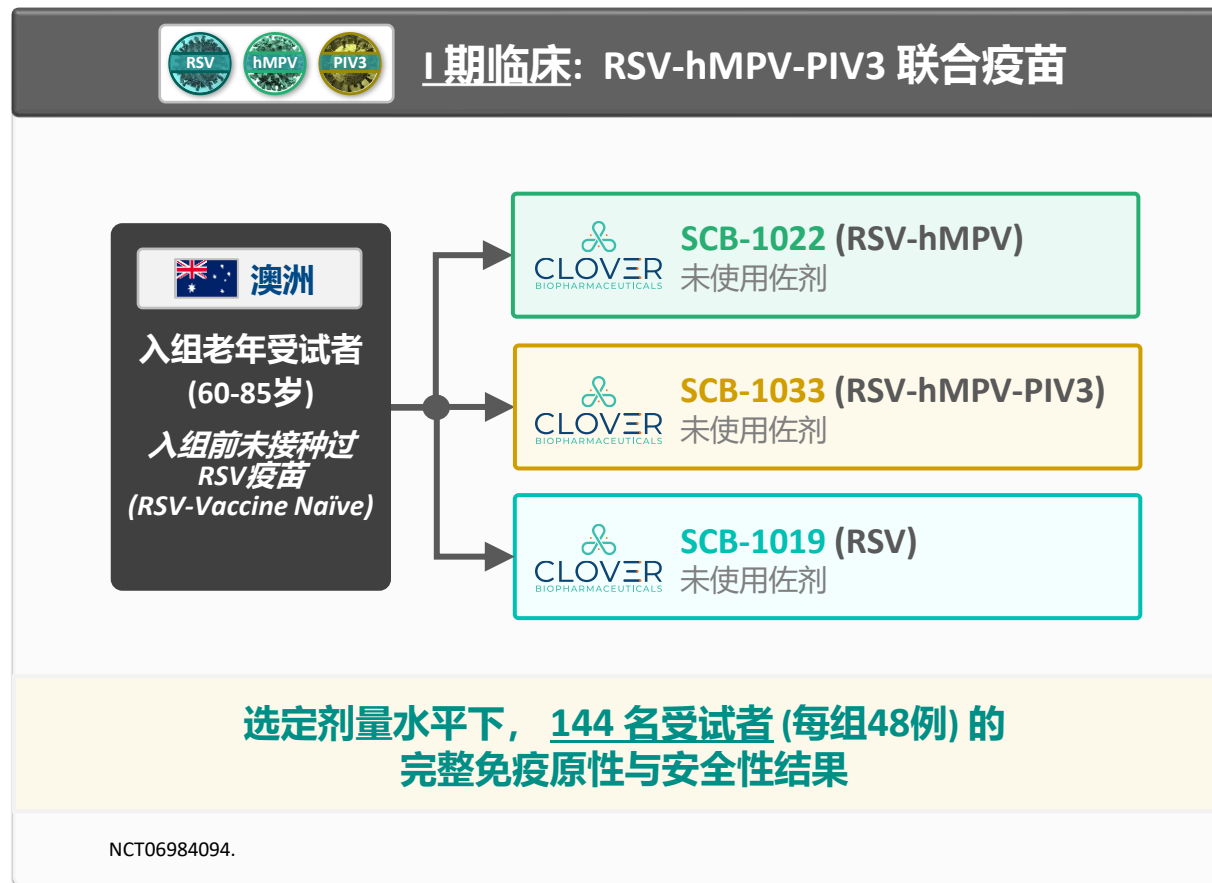


三叶草生物 **PIV3** PreF-三聚体



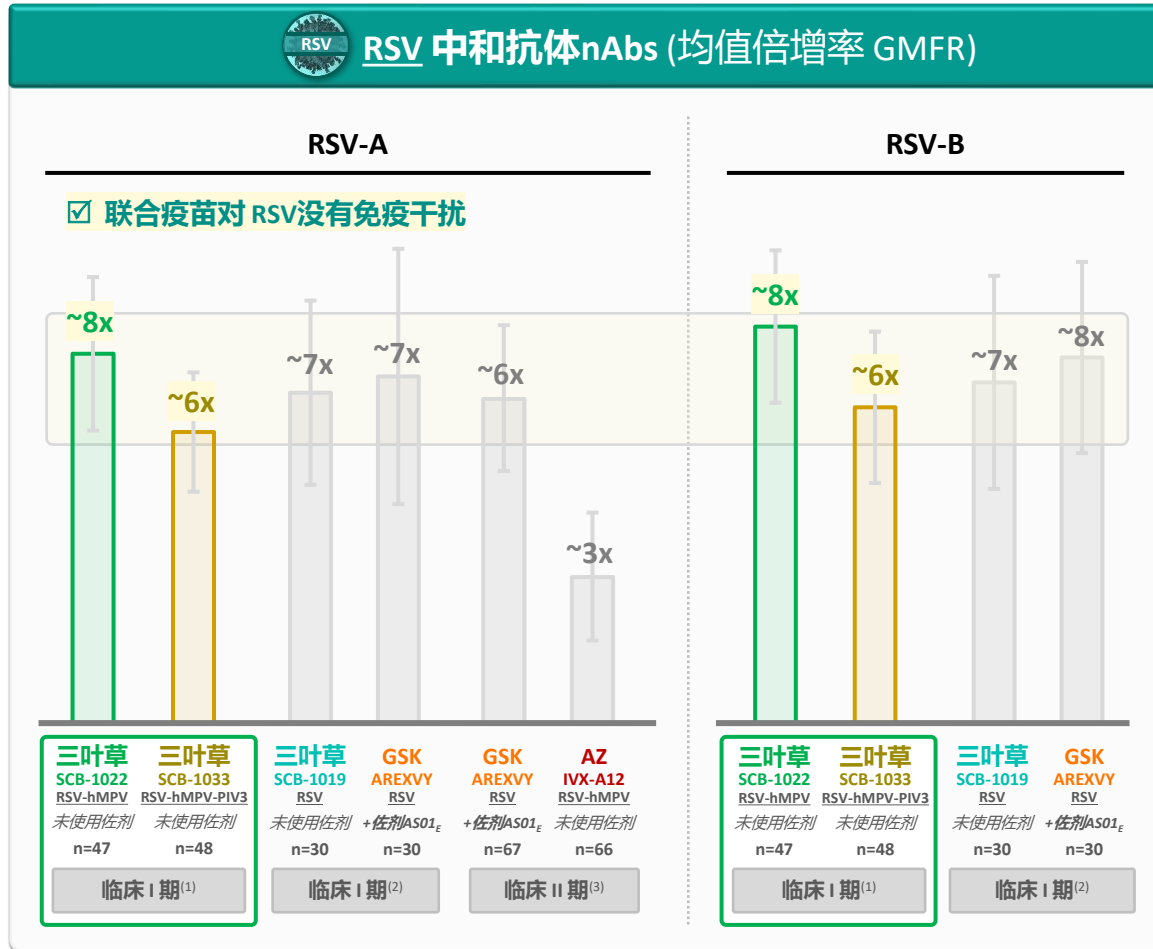
注: 三叶草生物临床前研究。显示冷冻电子显微镜(EM)结果。

两项在研的国际 I 期临床试验初步结果分享 (2025年10月)

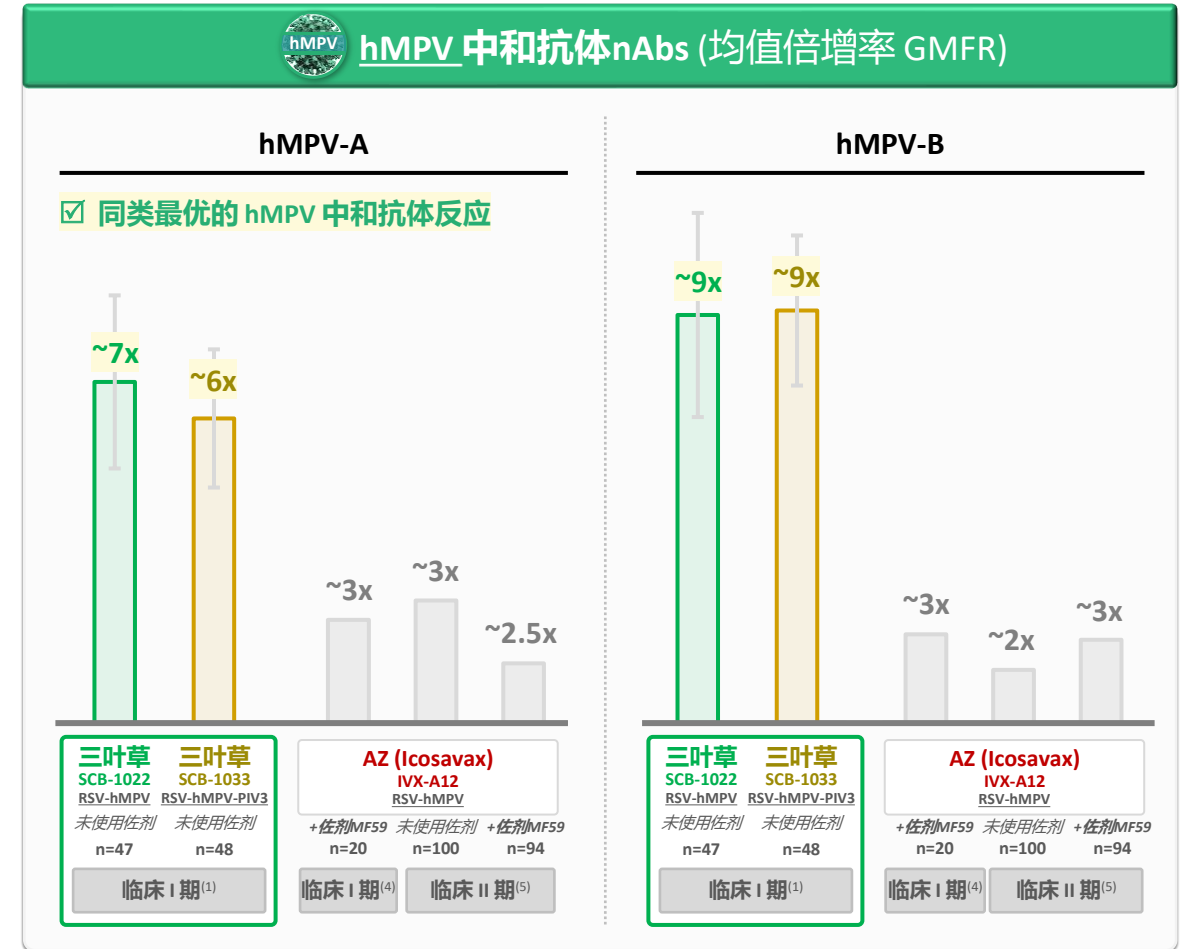


SCB-1022 与 SCB-1033 有望实现 同类最优(Best-In-Class)的 RSV 与 hMPV 中和抗体(nAb)反应，且 联苗 对 RSV 无免疫干扰

RSV 中和抗体(nAbs)水平提升 约 6-8 倍



hMPV 中和抗体(nAbs)水平提升 约 6-9 倍



注: 三叶草生物初步数据。横向临床试验结果对比仅供展示讨论。选定剂量水平下, 可评估受试者接种疫苗后1个月的中和抗体几何倍增率(GMFR)数据为该时间点抗体滴度与接种前基线滴度的对比结果 (±95%置信区间)。
资料来源: [1] NCT06984094, [2] NCT06194318, [3] NCT06481579, [4] NCT05664334 (DOI: 10.1093/ofid/ofaf160); [5] NCT05903183 (2025 年 3 月国际呼吸道病毒学会(ISIRV)RSV专题研讨会报告); [6] NCT03392389 Moderna mRNA-1653 (hMPV-PIV3联合疫苗) I期临床结果(DOI: 10.1093/ofid/ofac206)。

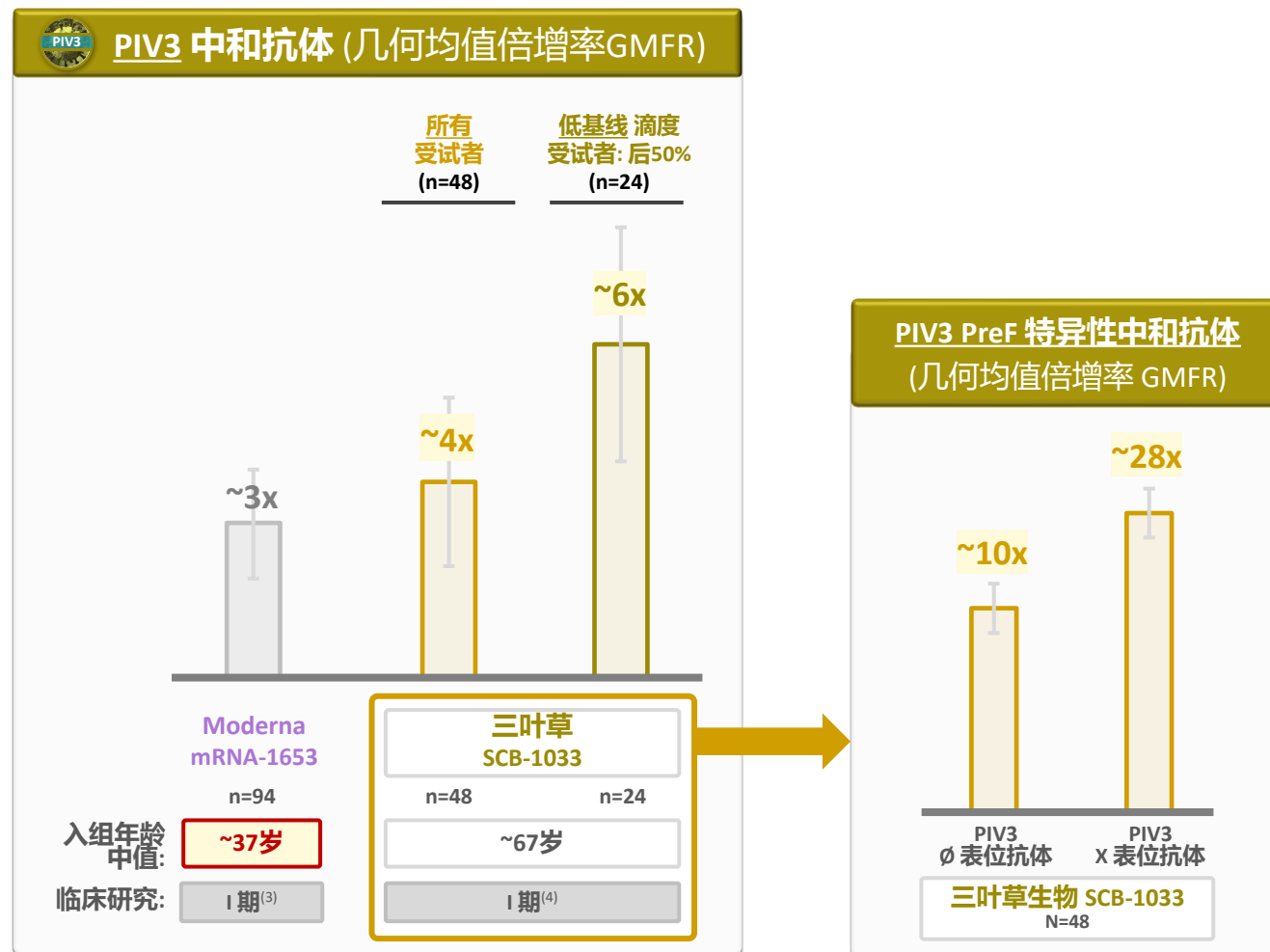
SCB-1033 有望实现 同类最优(Best-In-Class)的 PIV3 中和抗体(nAb)反应，其核心驱动因素为 PIV3 PreF 特异性抗体水平提升 ≥ 10 倍

SCB-1033 的 PIV3 总中和抗体(nAb)水平提升 约 4 倍

- 对于 PIV3 中和抗体 (nAb) 水平处于后 50 百分位 (即较低水平) 基线的受试者(n=24)，其总 PIV3 中和抗体水平实现了 6 倍增长
- 表明在易受感染及发病风险最高的人群 (基线抗体滴度较低者) 中，观察到了更强的免疫反应

由 PIV3 PreF 特异性抗体 ≥ 10 倍提升 所主导

- PIV3 PreF 特异性中和抗体 (nAbs)，例如 ϕ 表位抗体与 X 表位抗体，具备强效中和 PIV3 病毒的能力⁽¹⁾
- 然而，与 RSV 及 hMPV 不同，基线中受试者预存已有的 PIV3 中和抗体绝大多数来自 PIV3 的 HN 蛋白 (而基线中预存的 PIV3 PreF 的特异性中和抗体水平较低)⁽²⁾
- 因此，预计 SCB-1033 (含 PIV3 PreF 抗原) 所诱导的总的 PIV3 中和抗体增幅在绝对值数量上，客观会低于其诱导的 RSV 中和抗体及 hMPV 中和抗体增幅



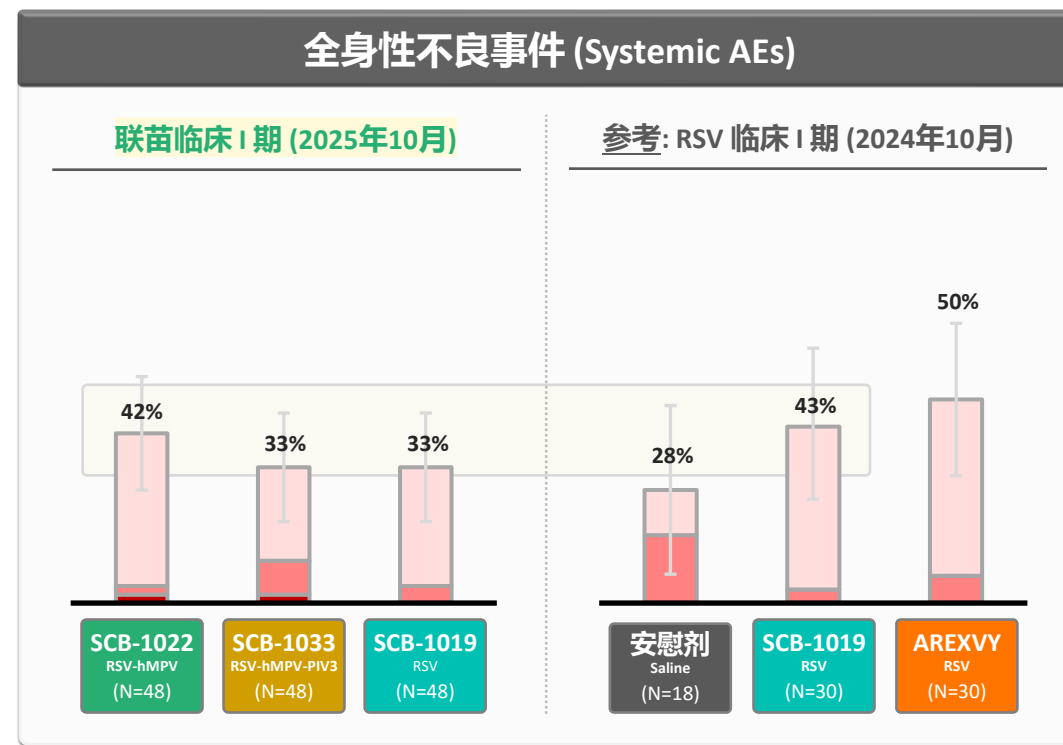
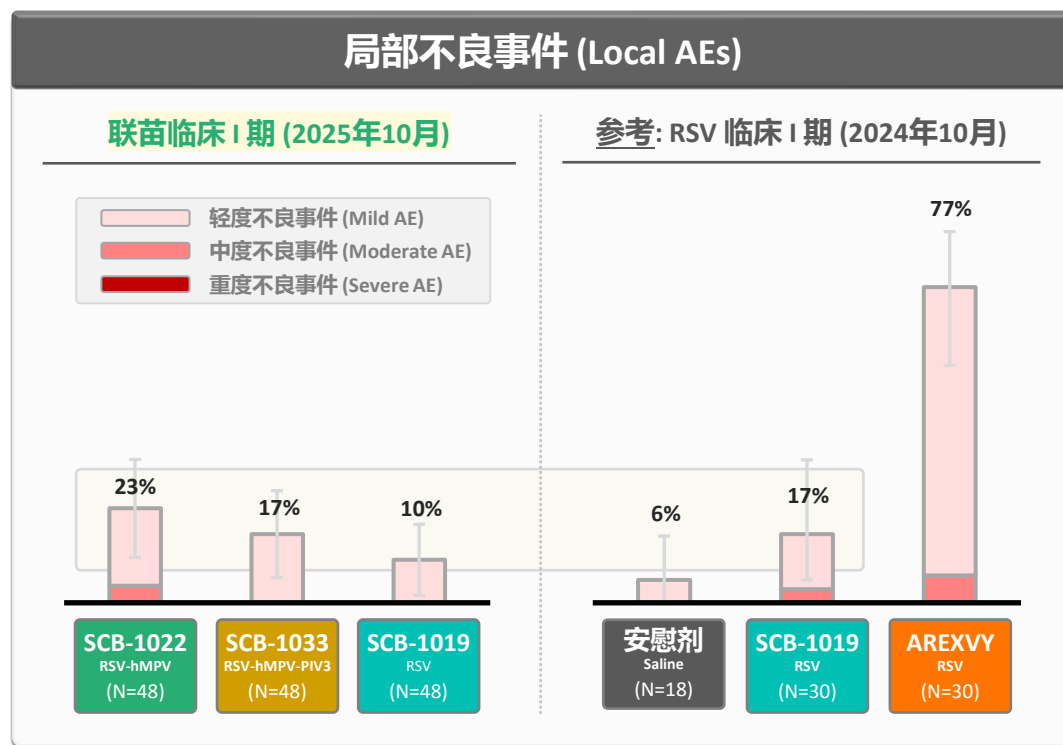
注: 三叶草生物初步研究结果。横向临床试验对比仅用于说明目的，不具备直接可比性。所示数据为特定剂量组接种疫苗后 1 个月，PIV3 中和抗体的几何均值倍增率(GMFRs)，以及竞争酶联免疫吸附试验(competitive-ELISAs)的检测结果(含 $\pm 95\%$ 置信区间)，均以基线滴度为参照基准。
资料来源: [1] DOI: 10.1038/s41467-023-36459-3, [2] DOI: 10.1038/s41564-024-01722-w, [3] NCT06984094, [4] NCT03392389 Moderna mRNA-1653 (hMPV-PIV3 联苗) 临床 I 期结果(DOI: 10.1093/ofid/ofac206).

SCB-1022 与 SCB-1033 具备成为 同类最佳 (BiC / Best-in-Class) 的潜在安全性及耐受性特质

SCB-1022 (RSV-hMPV) 与 SCB-1033 (RSV-hMPV-PIV3) 的 局部 及 全身性 不良事件 总体呈轻度 且与 SCB-1019 (RSV单苗) 具有可比性

- 基于既往头对头临床试验结果，预计三叶草RSV候选疫苗产品组合安全性优于 **AREXVY (GSK)**

未发生与研究疫苗相关的严重不良事件 (SAEs), 特殊关注不良事件 (AESIs), 也未发生因不良事件导致的临床研究终止



备注: 三叶草生物初步研究结果。横向临床试验对比仅用于说明目的, 不具备直接可比性。所示数据为老年受试者(60-85岁)接种疫苗后出现主动报告不良事件(AEs)的比例(含 ±95% 置信区间)。

当前获批上市的RSV疫苗在接种首针后保护效力逐渐减弱，仍面临重复接种的挑战

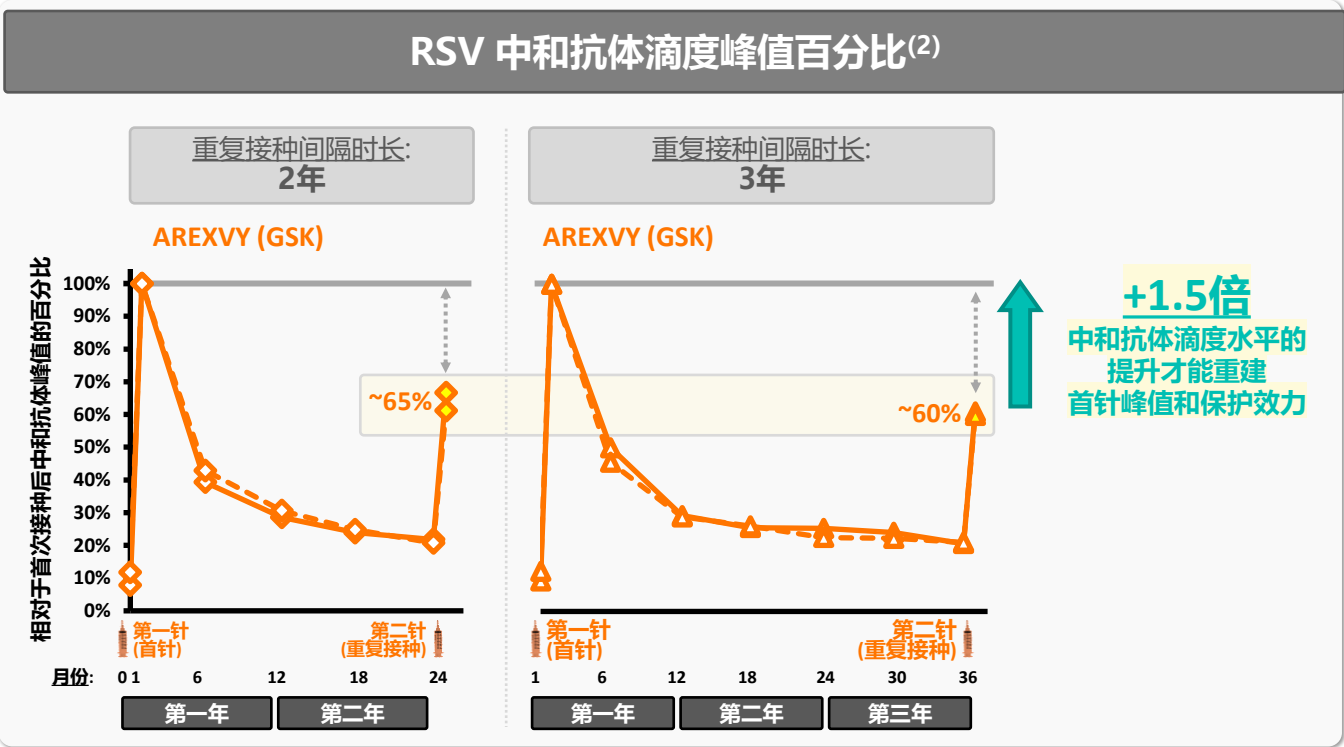
与 AREXVY 重复接种相比，如果 SCB-1019 异源重复接种诱导的中和抗体水平 **高出约1.5倍**，
将有望恢复 RSV 疫苗首针中和抗体滴度 峰值水平 以此重建保护效力

AREXVY 疫苗在首针接种约2年后，其保护效力降至<50% ⁽¹⁾

- AREXVY疫苗在接种后第一年的保护效力约为83%，接种第二年后
的保护效力约为56%，第三年的保护效力约为48% ⁽¹⁾

然而，AREXVY 用于重复接种后，仅能将 RSV 中和抗体提升至首针接种后峰值水平的约60-65% ⁽²⁾

- AREXVY 用于重复接种未能实现保护效力的提升 ⁽³⁾
- 辉瑞的 ABRYVVO 也观察到类似的重复接种问题 ⁽⁴⁾
- AREXVY 和 ABRYVVO 均采用了相同的 T4-Foldon 三聚体化结构以及类似的Cav1 PreF稳定化策略，而三叶草生物采用的是Trimer-Tag蛋白质三聚体化技术及差异化的PreF稳定策略



注: 仅用于示意性的横向临床试验比较。实线橙色表示RSV-A中和抗体滴度，虚线橙色表示RSV-B中和抗体滴度。
资料来源: (1) GSK ACIP 分享材料 (2024年6月26日) 和新闻稿 (2024年10月8日), (2) GSK ACIP分享材料 (2025年4月16日), (3) GSK ACIP分享材料 (2023年6月21日), 基于主要疗效终点 (RSV相关下呼吸道疾病≥2 种症状 / 体征), (4) DOI: 10.1093/infdis/jiae185.

在重复接种的头对头临床试验中, SCB-1019 诱导的 RSV 中和抗体 反应较 GSK AREXVY 呈现 高出 ≥1.6倍 的趋势

重复接种的 SCB-1019 所诱导的 RSV 中和抗体 (nAbs) 反应呈现 高出1.6 – 1.8 倍 的趋势

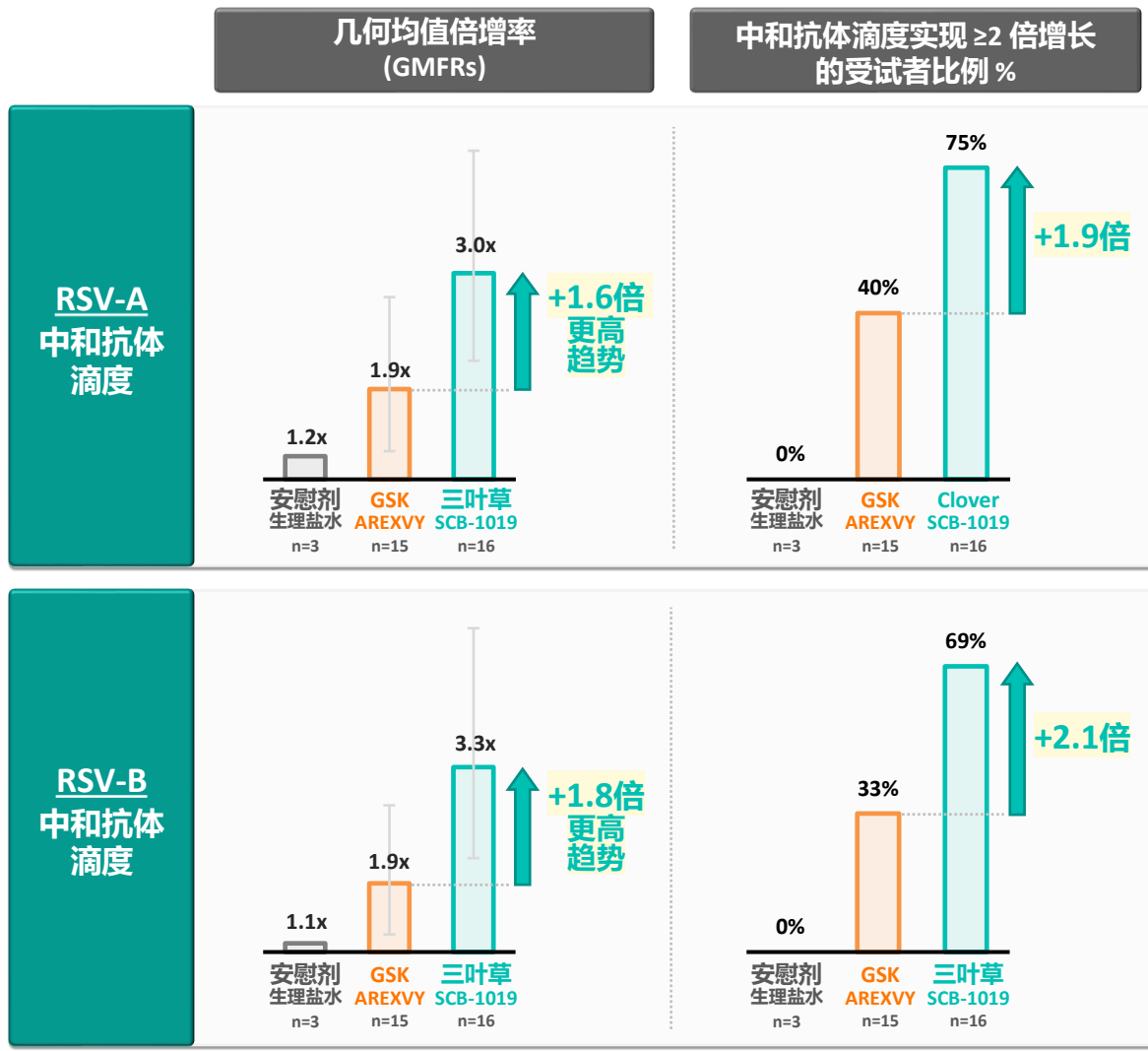
- 相较于 AREXVY, 重复接种SCB-1019 针对 RSV-A 的中和抗体 (nAbs) 的几何均值倍增率 (GMFRs) 呈现出约60%的更高趋势
- 相较于 AREXVY,重复接种SCB-1019 针对 RSV-B 的中和抗体 (nAbs) 的几何均值倍增率 (GMFRs) 呈现出约80%的更高趋势

源于其诱导的 RSV 中和抗体 (nAbs) 实现 ≥2 倍 增长的受试者比例, 达到 AREXVY 的两倍

- SCB-1019 异源重复接种的应答者比例为69%-75%
- AREXVY 同源重复接种的应答者比例为 33%-40%

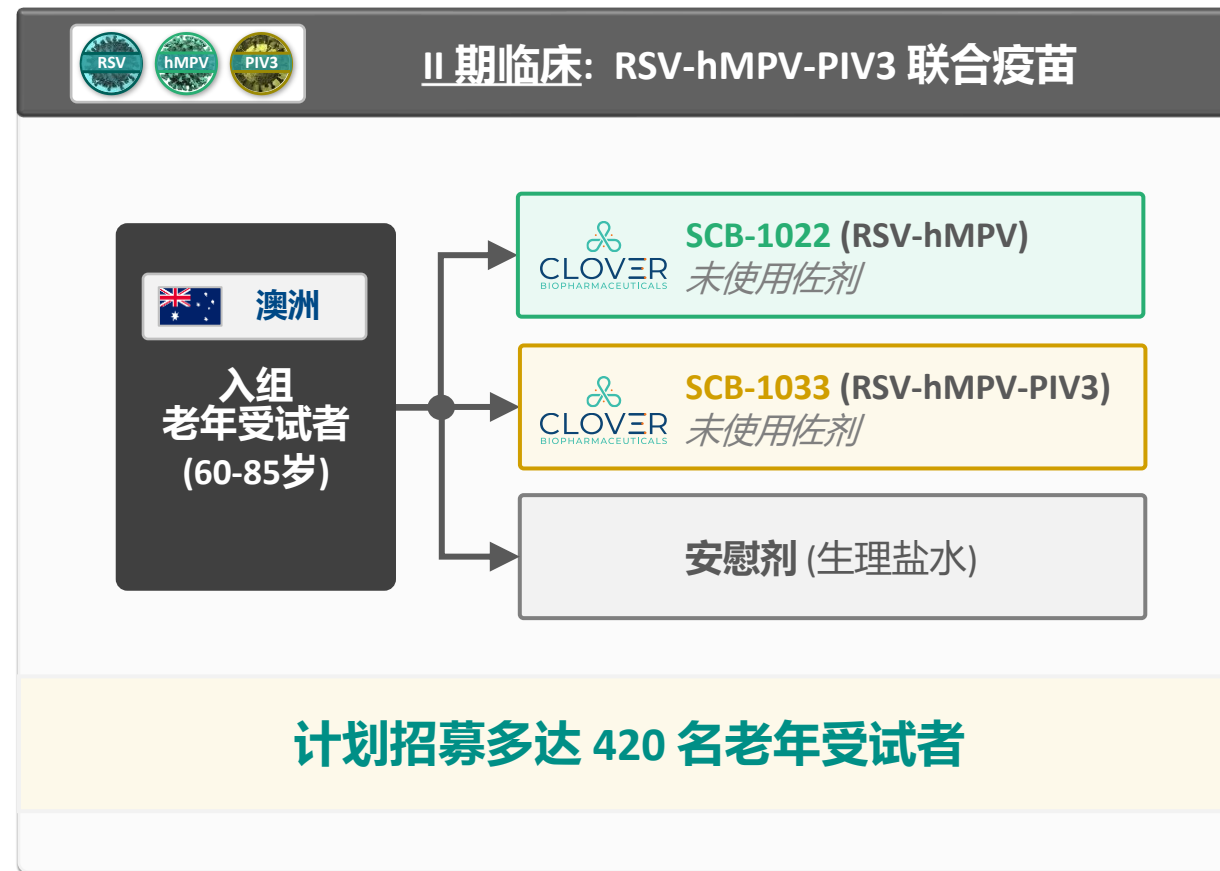
随机化分组均衡一致, 基线特征分布均衡

- SCB-1019 组与 AREXVY 组的基线特征 (包括基线 RSV 中和抗体 (nAb) 滴度, 受试者年龄, 重复接种间隔) 具有高度可比性
- 该临床研究中重复接种前的 RSV 中和抗体 (nAb) 滴度基线, 相较于其他临床试验中未接种过 RSV 疫苗的老年受试者中和抗体 (nAb) 滴度基线大约高出 2-3 倍, 且这一结果与既往报道中老年受试者首次接种 AREXVY 疫苗 2-3 年后的抗体水平结果一致⁽¹⁾



注: 三叶草生物初步结果。所示数据为接种疫苗后 1 个月, RSV中和抗体滴度相对于基线滴度的几何均值倍增率 (GMFRs), 结果包含 ±95% 置信区间。
(1) GSK ACIP公布材料信息 (2025年4月16日)。

- ☑ 2026年1月启动的 II 期临床试验进一步巩固了三叶草生物在 RSV呼吸道联合疫苗赛道 全球同类首创 (FiC) 的地位
- ☑ 全球首款 RSV-hMPV-PIV3 呼吸道三联疫苗候选产品推进至 II 期临床试验
- ☐ 预计2026年有本次 II 期临床试验结果 (免疫反应和安全性)





三聚体(Trimer-Tag)标签平台有望应对老年群体中约 75% 的病毒性呼吸道疾病负担

美国老年人群呼吸道病毒年度疾病负担 (每 10 万人估算住院人次)



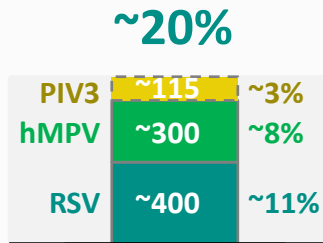
~75%
可通过
蛋白质
三聚体标签
技术覆盖



三聚体标签技术平台在老年人群呼吸道联合疫苗中的应用前景

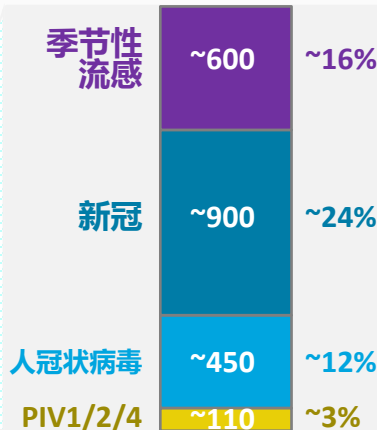
SCB-1022/1033
(进行中的 II 期临床)

**未来可
拓展机会**



~20%

~55%



已验证的核心技术平台及 迄今为止概念验证(PoC)成果

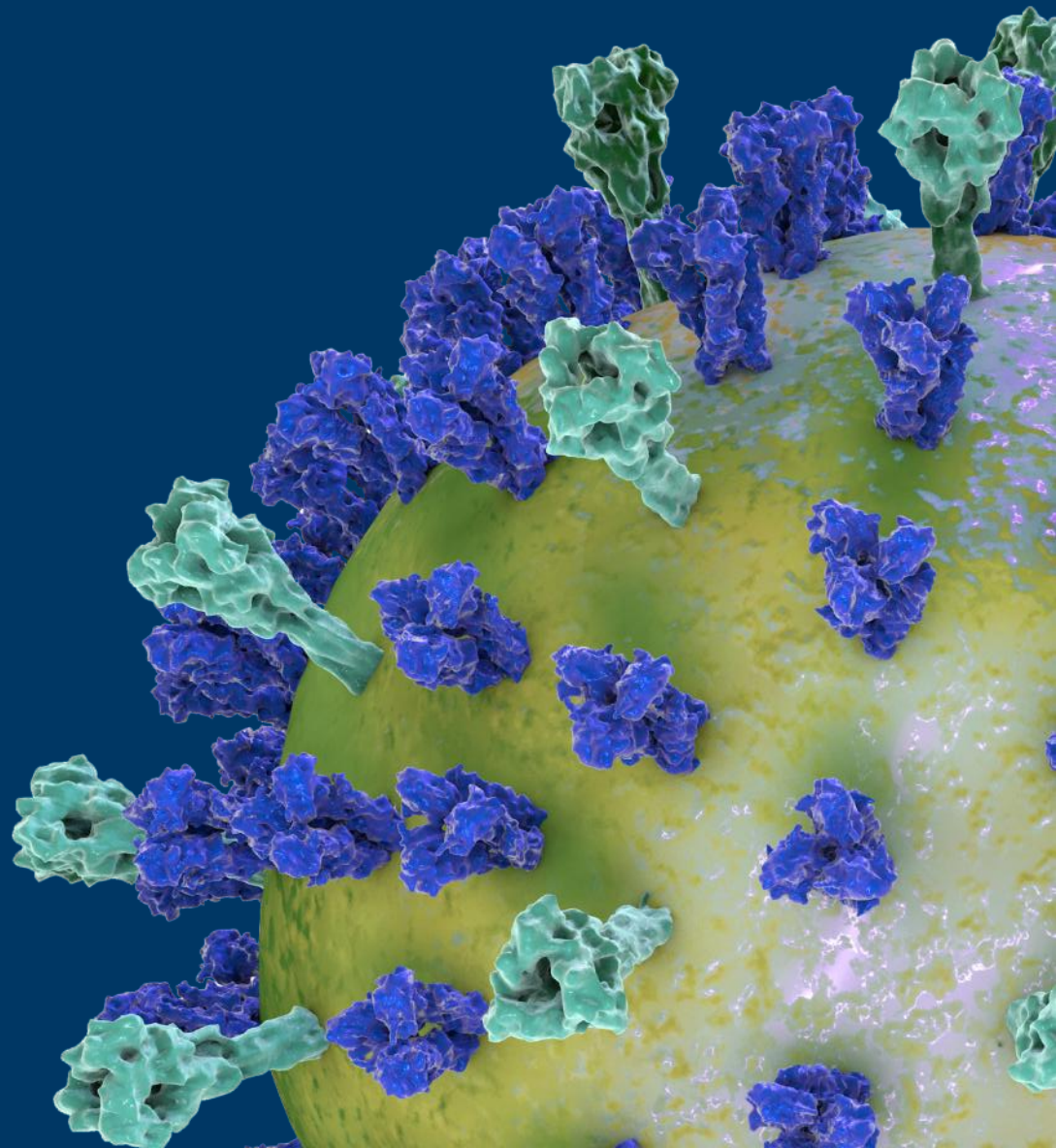
- ✓ **已验证平台技术安全性** (迄今已接种超过40,000剂)
- ✓ **已验证的平台技术 CMC 商业化放大可行性** (已实现COVID-19, RSV, hMPV, PIV3抗原2,000升原液规模化生产)
- ✓ **迄今联苗候选产品 没有免疫干扰** (RSV+hMPV±PIV3)
- ✓ **临床结果已展示有效的 重复接种/加强针 概念验证(PoC)** (RSV, COVID)
- ✓ **无佐剂方案 临床概念验证(PoC)** (RSV, hMPV, PIV3)

注: 本数据仅作讨论说明之用, 后续将根据最新流行病学数据调整。所展示的疾病负担数据, 为美国 75 岁及以上老年群体中, 各类病毒典型流行季的每 10 万人年住院率估算值。(排除新冠疫情影响期间的流行病学数据; 排除RSV获批疫苗上市后的 RSV 相关流行病学数据)

缩写: RSV (呼吸道合胞病毒), hMPV (人偏肺病毒), PIV (副流感病毒), hCoV (人冠状病毒, 包括 OC43、NL63、HKU1、229E 亚型), PoC (概念验证)。

资料来源: DOI:10.1111/irv.12842 | DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.44756 | DOI: 10.7488/ds/7856 | DOI: 10.3390/pathogens14121277 | DOI: 10.22541/au.175463289.90830107/v1 | 美国疾控中心免疫实践咨询委员会报告(2025年6月25日) | DOI: 10.1111/irv.13040

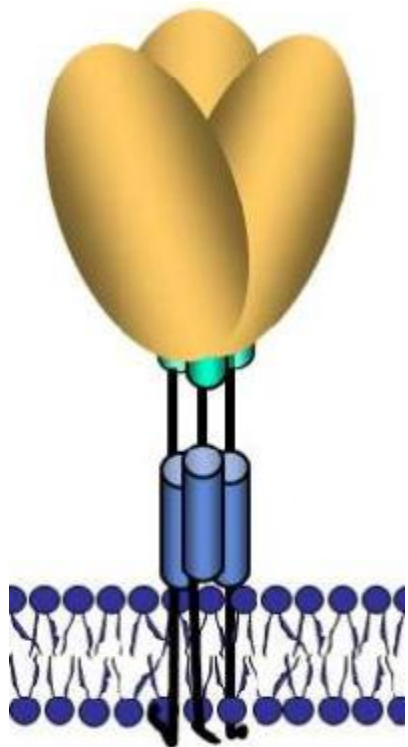
附录



蛋白质三聚体化标签平台: 拥有数十种可用于疫苗研发的致病性三聚体抗原靶点

蛋白质三聚体化标签已对 10+种病毒 展现出 差异化的概念性验证

病毒和病原体 天然三聚体结构 的表面抗原



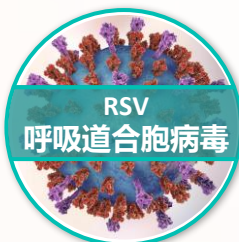
Coronavirus (CoV)
冠状病毒

S抗原



Influenza (Flu)
流感

HA抗原



RSV
呼吸道合胞病毒

F抗原



Shingles (VZV)
带状疱疹病毒

gE抗原



CMV
巨细胞病毒

gB抗原



Herpes (HSV)
单纯疱疹病毒

gB抗原



Epstein-Barr (EBV)
EB病毒

gB抗原



Chlamydia
衣原体菌

Pgp3抗原



Gonorrhea
淋病奈瑟菌

PorB抗原



Parainfluenza (PIV)
副流感病毒

F抗原



hMPV
人类偏肺病毒

F抗原



Adenovirus (AdV)
腺病毒

Fiber抗原



Nipah
尼帕病毒

F抗原



Rotavirus
轮状病毒

VP8抗原



Rabies
狂犬病毒

G抗原



Yellow Fever
黄热病病毒

E抗原



Ebola
埃博拉病毒

GP抗原



Lassa (LASV)
拉沙病毒

GP抗原



Measles
麻疹病毒

F抗原



Mumps
腮腺炎病毒

F抗原



HIV
艾滋病

Gp120/41抗原

在针对 >15,000 名受试者, 接种 >30,000 剂次 的新冠病毒疫苗(SCB-2019 + CpG 1018 / 铝佐剂) 全球 2/3 期临床研究中, 未发现重大安全性问题。

在为期 6 个月的随访期内, 两个研究组中观察到以下事件的发生频率相似: 非预期不良事件 (AEs), 需医疗干预的不良事件 (MAAEs), 特殊关注的不良事件 (AESIs) 以及严重不良事件 (SAEs)

Article title: Six-month safety follow-up of an adjuvanted SARS-CoV-2 trimeric S-protein subunit vaccine (SCB-2019) in adults: A phase 2/3, double-blind, randomized study

Authors: Romana Hosain*, Peter Aquino, Carmen Baccharini, Igor Smolenov, Ping Li, Haijing Qin, Carole Verhoeven, Branda Hu, Yung Huang, Pilar Rubio†, on behalf of the SPECTRA Study Group

Journal: Vaccine 41 (2023) 2253–2265

Abstract: Background: We evaluated the safety of SCB-2019, a protein subunit vaccine candidate containing a recombinant SARS-CoV-2 spike (S) trimer (full length), combined with CpG-1018/alum adjuvants. Methods: This ongoing phase 2/3, double-blind, placebo-controlled, randomized trial is being conducted in Belgium, Brazil, Colombia, the Philippines, and South Africa in participants ≥ 12 years of age. Participants were randomly assigned to receive 2 doses of SCB-2019 or placebo administered intramuscularly 21 days apart. Here, we present the safety results of SCB-2019 over the 6-month period following 2-dose primary vaccination series in all adult participants (≥18 years of age). Results: A total of 34,137 adult participants received at least one dose of study vaccine (n = 15,070) or placebo (n = 15,067) between 24 March 2021 and 01 December 2021. Unsolicited adverse events, medically-attended adverse events, adverse events of special interest, and serious adverse events were reported in similar frequencies in both study arms over the 6-month follow-up period. Vaccine-related AEs were reported by 4 of 15,070 SCB-2019 recipients (hypersensitivity reactions in two participants, beta's palsy, and spontaneous abortion) and 2 of 15,067 placebo recipients (COVID-19, pneumonia, and acute respiratory distress syndrome in one participant and spontaneous abortion in the other one). No signs of vaccine-associated enhanced disease were observed. Conclusions: SCB-2019 administered as a 2-dose series has an acceptable safety profile. No safety concerns were identified during the 6-month follow-up after the primary vaccination. Clinical trials registration: NCT04672395; EudraCT: 2020-004272-17. © 2023 Published by Elsevier Ltd.

1. Introduction

The severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pandemic has mobilized the global scientific community to develop effective vaccines for preventing coronavirus infection disease caused by SARS-CoV-2 (COVID-19) [1,2]. A total of 41 vaccines against COVID-19 have been approved by Health Authorities in at least one country and 11 of them were granted emergency use authorization by World Health Organization [3]. As of 13 September 2022, more than 12.6 billion doses of COVID-19 vaccines have been administered around the world [4]. Various technologies have been employed to develop these vaccines, including inactivated and recombinant subunit protein vaccines, viral vector-based vaccines, and mRNA vaccines [5]. Due to the accelerated, global, multi-manufacturer development of COVID-19 vaccines, it is crucial that vaccine safety assessment including monitoring, investigation, and analysis is done throughout the life cycle of vaccine development in a harmonized and standardized manner [6]. The Safety Platform for Emergency Vaccines (SPEAC) and the Brighton Collaboration have identified potential adverse events of special interest (AESIs) relevant to the development of COVID-19 vaccines [7,8]. Some of these AESIs have been previously identified with immunization in general (e.g., anaphylaxis, Guillain-Barré syndrome (GBS)), whereas some are relevant to certain vaccine platforms, and others are specific to COVID-19 vaccines (e.g., myocarditis, pericarditis) [9].

Most of the known side effects of COVID-19 vaccines are mild and short lived [10–14]. However, during clinical trials and through the safety monitoring systems, a few medically significant

资料来源: DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.02.018

6个月随访期 安全性概览

Adverse events	SCB-2019 (CpG 1018/Alum) (N = 15,070)		Placebo - Saline (N = 15,067)	
	n _s (n _e)	% (95 % CI)	n _s (n _e)	% (95 % CI)
Any unsolicited adverse events	2497 (4132)	16.6 (16.0–17.2)	2597 (4419)	17.2 (16.6–17.8)
Related to vaccination	712 (1057)	4.7 (4.4–5.1)	480 (645)	3.2 (2.9–3.5)
Severe	73 (93)	0.5 (0.4–0.6)	93 (144)	0.6 (0.5–0.8)
Any medically-attended adverse events	1071 (1697)	7.1 (6.7–7.5)	1211 (1910)	8.0 (7.6–8.5)
Any serious adverse events	90 (114)	0.6 (0.5–0.7)	114 (176)	0.8 (0.6–0.9)
Related to vaccination	4 (4)	0.0 (0.0–0.1)	2 (4)	0.0 (0.0–0.0)
Any adverse events of special interest	323 (509)	2.1 (1.9–2.4)	496 (791)	3.3 (3.0–3.6)
Related to vaccination	12 (12)	0.1 (0.0–0.1)	13 (14)	0.1 (0.0–0.1)
Any adverse events leading to early study termination	9 (10)	0.1 (0.0–0.1)	23 (29)	0.2 (0.1–0.2)
Death	9 (9)	0.1 (0.0–0.1)	23 (29)	0.2 (0.1–0.2)

Abbreviations: CI, confidence interval. N is the number of participants in the study arm used as denominator for percentage calculation; n_e is the number of events; n_s is the number of participants reporting the adverse event (AE). For a participant reporting greater than 1 AE for a given symptom within 7 days post-vaccination, the most severe AE was included in the calculation of percentage. A related AE was an AE that was considered to be probably or possibly caused by the study vaccination.

在针对 >15,000 名受试者, 接种 >30,000 剂次 的新冠病毒疫苗(SCB-2019 + CpG 1018 / 铝佐剂) 全球 2/3 期临床研究中, 未发现重大安全性问题。

按系统器官分类和首选术语统计, 任意组中均有≥2名受试者报告 特殊关注的不良事件(AESIs)				
Adverse event of special interest	SCB-2019 (CpG 1018/Alum) (N = 15,070)		Placebo - Saline (N = 15,067)	
	n _s (n _e)	% (95 % CI)	n _s (n _e)	% (95 % CI)
Any adverse event of special interest	323 (5 09)	2.1 (1.9–2.4)	496 (79 1)	3.3 (3.0–3.6)
Cardiac disorders	7 (7)	0.0 (0–0.1)	2 (2)	0.0 (0–0.0)
Sinus tachycardia	2 (2)	0.0 (0–0)	0 (0)	0.0 (0–0)
Tachycardia	2 (2)	0.0 (0–0)	0 (0)	0.0 (0–0)
Immune system disorders	6 (6)	0.0 (0–0.1)	6 (6)	0.0 (0–0.1)
Hypersensitivity	6 (6)	0.0 (0–0.1)	4 (4)	0.0 (0–0.1)
Anaphylactic reaction	0 (0)	0.0 (0–0)	2 (2)	0.0 (0–0)
Infections and infestations	1 (1)	0.0 (0–0)	3 (4)	0.0 (0–0.1)
Sepsis	0 (0)	0.0 (0–0)	2 (2)	0.0 (0–0)
Metabolism and nutrition disorder	4 (4)	0.0 (0–0.1)	5 (5)	0.0 (0–0.1)
Gout	3 (3)	0.0 (0–0.1)	4 (4)	0.0 (0–0.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorder	2 (2)	0.0 (0–0)	3 (3)	0.0 (0–0.1)
Gouty arthritis	2 (2)	0.0 (0–0)	2 (2)	0.0 (0–0)
Nervous system disorders	288 (4 73)	1.9 (1.7–2.1)	463 (74 5)	3.1 (2.8–3.4)
Anosmia	251 (2 52)	1.7 (1.5–1.9)	384 (38 6)	2.5 (2.3–2.8)
Ageusia	199 (2 01)	1.3 (1.1–1.5)	326 (32 7)	2.2 (1.9–2.4)
Hyposmia	4 (4)	0.0 (0–0.1)	9 (9)	0.1 (0–0.1)
Parosmia	4 (4)	0.0 (0–0.1)	7 (7)	0.0 (0–0.1)
Hypogeusia	3 (3)	0.0 (0–0.1)	9 (9)	0.1 (0–0.1)
Agnosia	2 (2)	0.0 (0–0)	2 (2)	0.0 (0–0)
Taste disorder	2 (2)	0.0 (0–0)	2 (2)	0.0 (0–0)
Bell's palsy	2 (2)	0.0 (0–0)	0 (0)	0.0 (0–0)
Seizure	2 (2)	0.0 (0–0)	0 (0)	0.0 (0–0)
Renal and urinary disorders	0 (0)	0.0 (0–0)	3 (3)	0.0 (0–0.1)
Acute kidney injury	0 (0)	0.0 (0–0)	3 (3)	0.0 (0–0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (2)	0.0 (0–0)	6 (6)	0.0 (0–0.1)
Acute respiratory distress syndrome	1 (1)	0.0 (0–0)	3 (3)	0.0 (0–0.1)
Acute respiratory failure	0 (0)	0.0 (0–0)	2 (2)	0.0 (0–0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	12 (13)	0.1 (0–0.1)	13 (14)	0.1 (0–0.1)
Urticaria	9 (10)	0.1 (0–0.1)	6 (7)	0.0 (0–0.1)
Alopecia	1 (1)	0.0 (0–0)	2 (2)	0.0 (0–0.1)

N is the number of participants in the study arm used as the denominator for calculating percentages; n_e is the number of events; n_s is the number of participants reporting the adverse event.
Serious adverse events were collected up to the cutoff date for safety analysis (01 December 2021).
Adverse events were coded using MedDRA version 24.1 mixed.

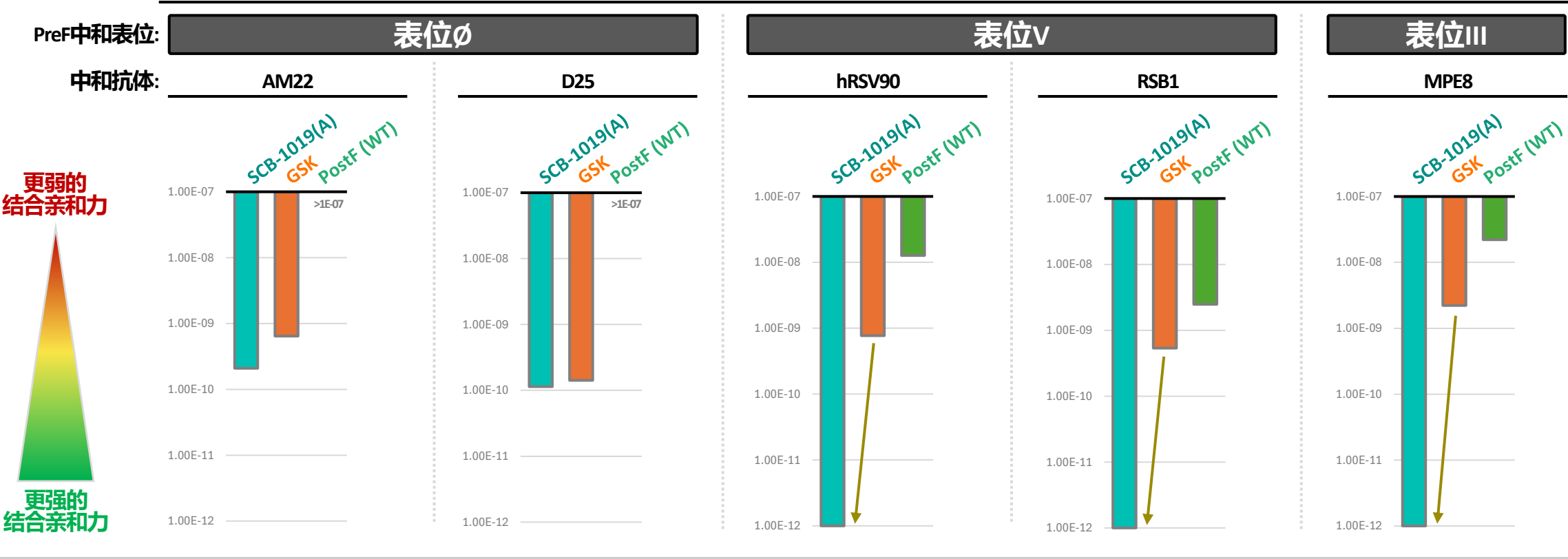
特殊关注的不良事件 (AESIs) 总体未出现不平衡情况

免疫相关的特殊关注的不良事件 (AESIs) 未出现不平衡情况

临床前数据 (单克隆抗体结合亲和力): 三叶草生物RSV PreF (SCB-1019) 同 GSK (AREXVY) 比较

- ☑ 三叶草生物的RSV PreF 抗原在结合单克隆抗体 (mAbs) 时, 显示出与GSK AREXVY相比, 在高效中和位点 (V, III) 具有差异化和更高的结合亲和力

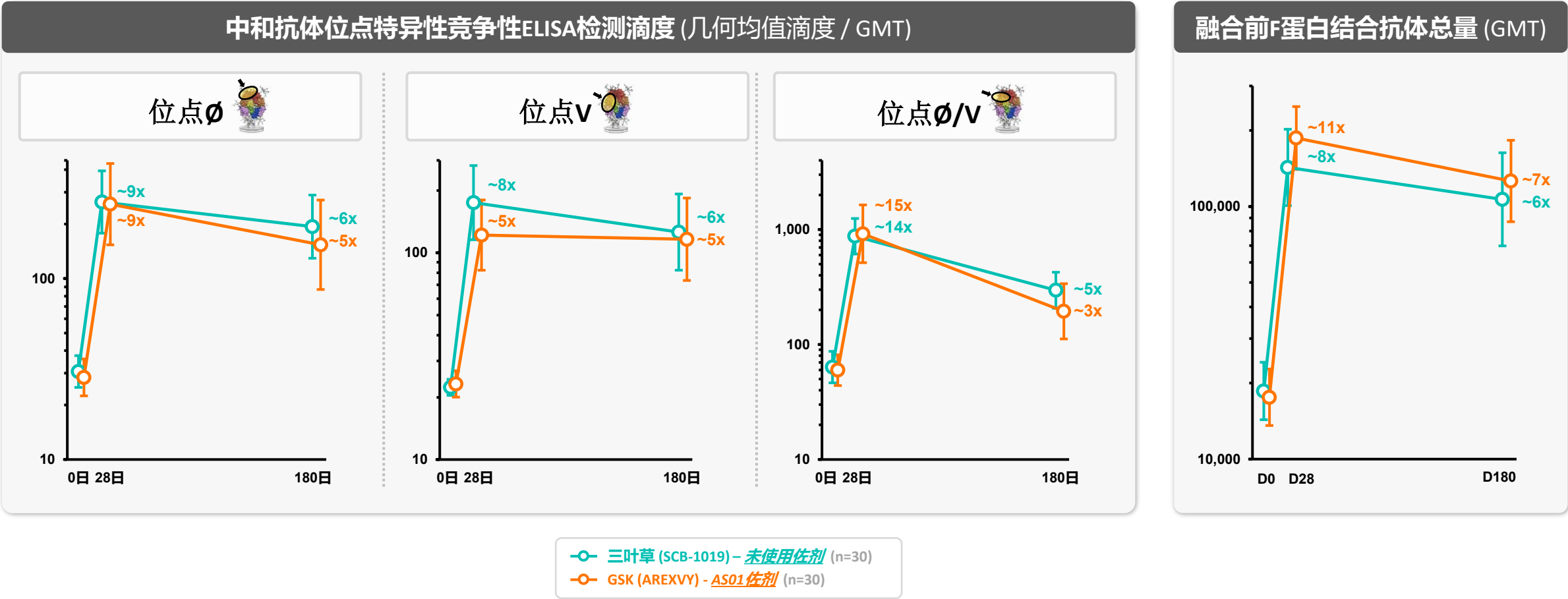
PreF抗原与强效单克隆抗体(mAbs)的结合亲和力(K_D)



注: 三叶草生物临床前研究. K_D(解离常数)通过ForteBio测定法测量。

SCB-1019诱导产生持久的位点 ϕ /V 特异性中和抗体反应 + 且观察到其产生的结合(非中和)抗体数量较少的趋势

注: 表位 ϕ +V 在人类 高效力的RSV中和抗体库中占比超过60% ⁽¹⁾



注释: 圆点和条形代表几何均值滴度(GMT, $\pm 95\%$ 置信区间)。第 28 天和第 180 天相较于基线(第 0 天)的几何均值倍率(GMFR)标注在圆点旁边。
显示的ELISA检测初步结果(探索性研究目标)。采用针对 ϕ 表位(RSV A/B 交叉反应)、V表位(主要针对RSV B)以及重叠的 ϕ /V表位(主要针对RSV A)的高效中和单克隆抗体进行竞争性ELISA测定。
缩写说明: GMT(几何均值滴度)、GMFR(几何均值倍率)、NAb(中和抗体)、mAb(单克隆抗体)。
(1)DOI: 10.1126/sciimmunol.aaj1879。高效的RSV中和抗体定义为中和效价(IC₅₀) < 50ng/mL。

呼吸道融合前F蛋白联合疫苗 (RSV + hMPV + PIV) 机会

- 全球范围内(RSV+hMPV+PIV)疾病总负担与流感相似或更高；呼吸道联合疫苗是一个绝佳的市场机会，且市场需求未被满足
- 可以直接利用三叶草生物研发RSV疫苗的经验来开发单核病毒目 (RSV + hMPV ± PIV3)的“呼吸道联合疫苗”
- 与 mRNA平台 (联合接种受安全性限制) 和 VLPs平台 (CMC工艺复杂) 相比，蛋白质三聚体化亚单位标签技术 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

融合前F抗原

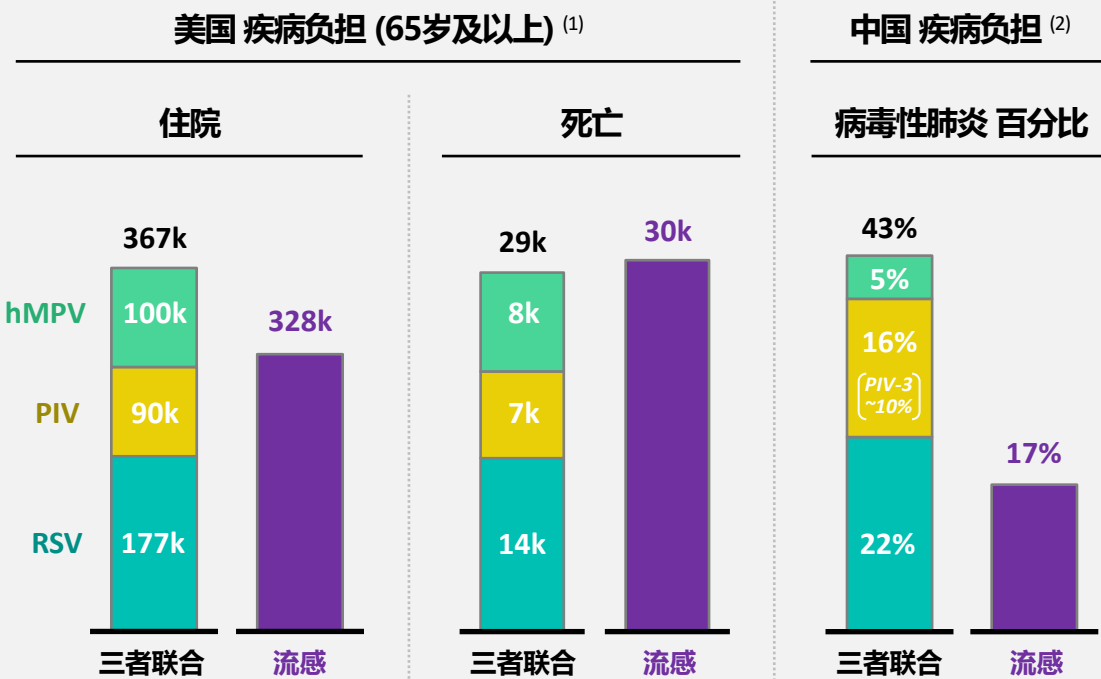
- ☑ 这3者都具有相似的三聚体融合(F)抗原, 需要稳定的融合前结构(PreF)

季节性

- ☑ 观察到冬季都是3种病毒引发呼吸道疾病暴发的高峰期

高危人群

- ☑ 老年人和婴幼儿 风险最高



☑全球范围内 三者(RSV+hMPV+PIV3)总计 带来的疾病总负担与 流感 相似 或 更高

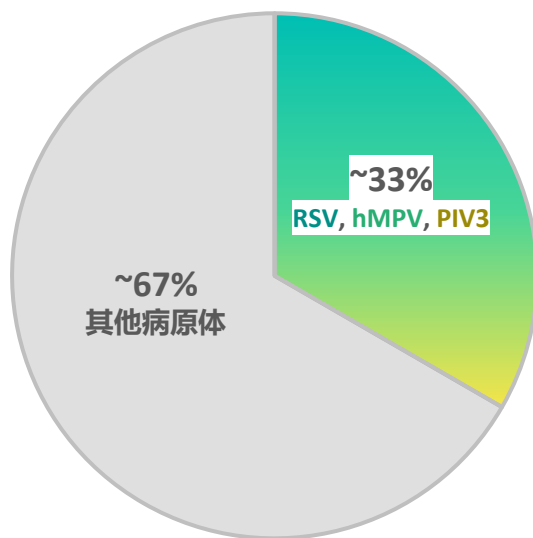
(1) 资料来源: [A] Widmer et al., 2012; [B] Russell et al., 2019 (62% of RSV); [C] Colosia et al., 2017; [D] Using RSV rate from Colosia 2017 as proxy. [E] <https://www.cdc.gov/rsv/research/us-surveillance.html> [F] 来自疾控中心CDC复杂的数据, 包含2010-2011和2018-2019 9个流行季 <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html> [G] Burden in already vaccinated pop [H] 假设疫苗保护持久性>1年。
(2) Li et al., Nat. Commun., 2021 (DOI: 10.1038/s41467-021-25120-6). 数据来自2009-2019期间所有年龄段。



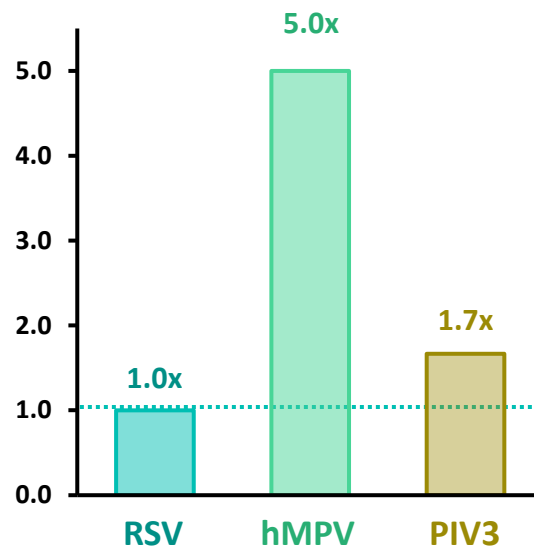
三叶草生物赞助的中国流行病学研究 (2024-2025 年度)

- 研究入组了 2 个省份共约 1,100 名 2-5 岁的儿童 (中国北部 + 中国南部)
- 对 大约 2024 年 10 月至 2025 年 4 月 期间, PCR 确诊的有症状的 急性呼吸道感染 (ARI) 和 下呼吸道感染性疾病 (LRTD) 的监测

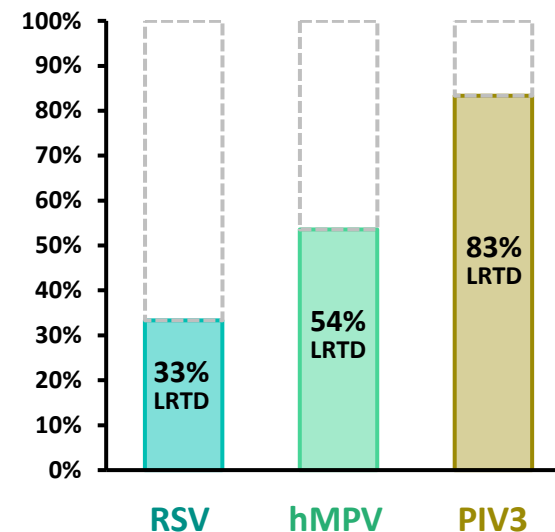
下呼吸道感染疾病(LRTD)占比



下呼吸道感染性疾病(LRTD) 发病率 (相比较 RSV)



下呼吸道感染疾病(LRTD) / 所有急性呼吸道感染(ARI)

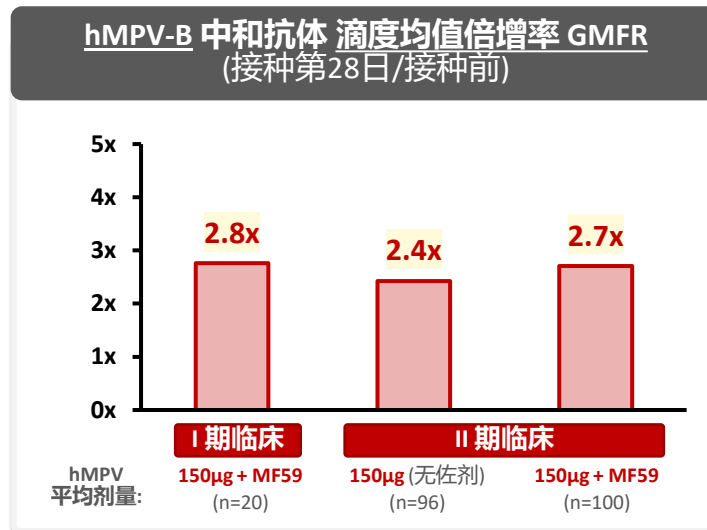
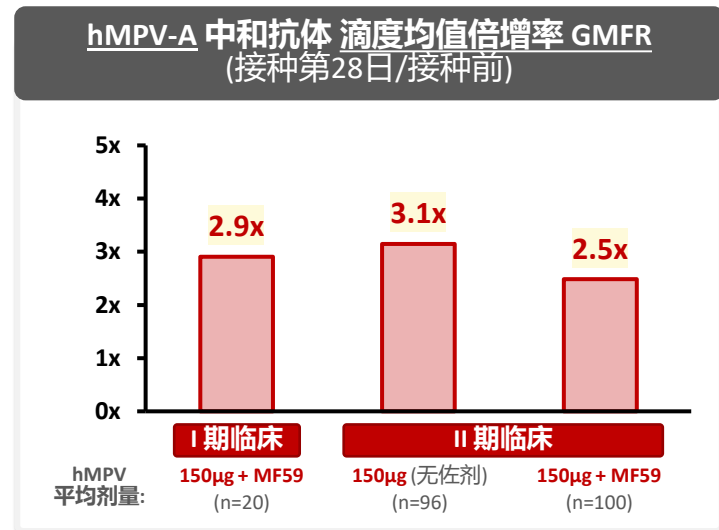


- ✓ 研究中观察到 **RSV + hMPV + PIV3 合并感染**的疾病负担为单独感染 RSV 的约 8 倍
- ✓ 在监测期间, **hMPV 和 PIV3 的疾病负担和严重程度超过了 RSV**

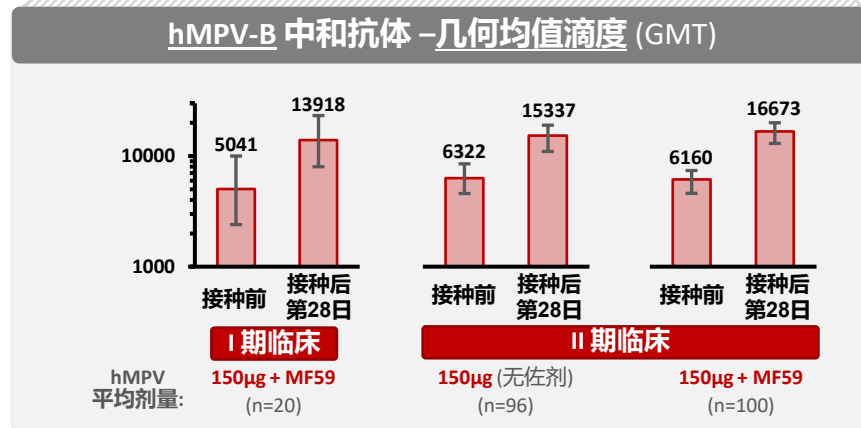
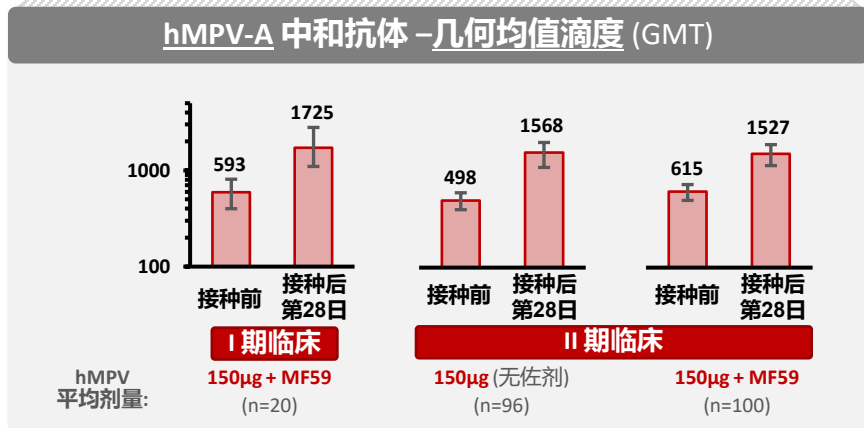
注: 初步的中期流行病学研究结果(未经质量控制)。
缩写说明: ARI(急性呼吸道感染); LRTD(下呼吸道感染)。
资料来源: 三叶草生物赞助的中国试点流行病学研究(监测时间约为 2024 年 10 月至 2025 年 4 月)。

阿斯利康AZ (Icosavax) IVX-A12 (RSV-hMPV候选联苗) – hMPV 在临床 I / II 的中和抗体滴度水平

- 针对老年人的临床 I 和 II 期实验中, IVX-A12 (RSV-hMPV 候选联苗) 对 hMPV-A 和 hMPV-B 分别展现出 大约2.5-3.1倍 和 大约2.4-2.8倍 中和抗体滴度均值倍增率(GMFR)
- 针对老年人的 I / II 期临床试验结果, 为 阿斯利康(AZ) 在 2023 年 12 月 以最高 11 亿美元收购 Icosavax 的并购交易提供了支持



考虑到候选联苗 IVX-A12 对于 RSV 和 hMPV 的中和抗体滴度均值倍增率 (GMFRs) 分别是大约 ~3-6倍 和 大约2.5-3倍, 从中和抗体滴度均值倍增率的绝对值角度而言, hMPV 可能天然低于 RSV

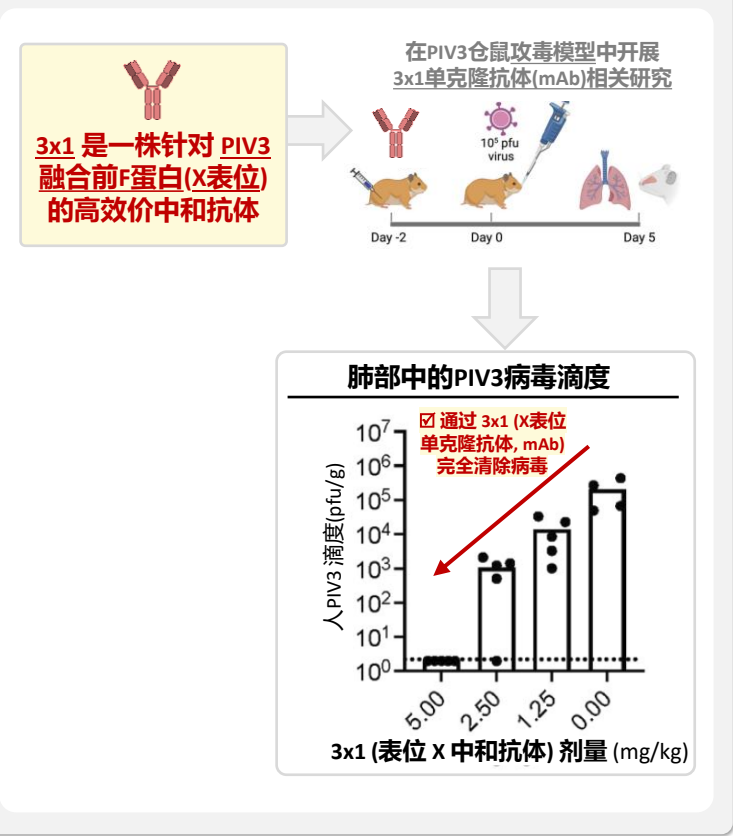


注: 显示的是第 28 天相对于基线(第0天)的滴度均值倍增率(GMFRs)。柱状图代表几何均值滴度(±95% 置信区间)。
缩写: GMT (Geometric Mean Titer/几何均值滴度), GMFR (Geometric Mean Fold Rise 滴度均值倍增率), NAb (Neutralizing Antibody 中和抗体滴度)。
信息来源: IVX-A12临床 I 期结果 (DOI: 10.1093/ofid/ofaf160); IVX-A12临床 I 期结果 (2025年3月的国际呼吸道病毒学会(ISIRV) RSV专题研讨会报告 | NCT05903183)。

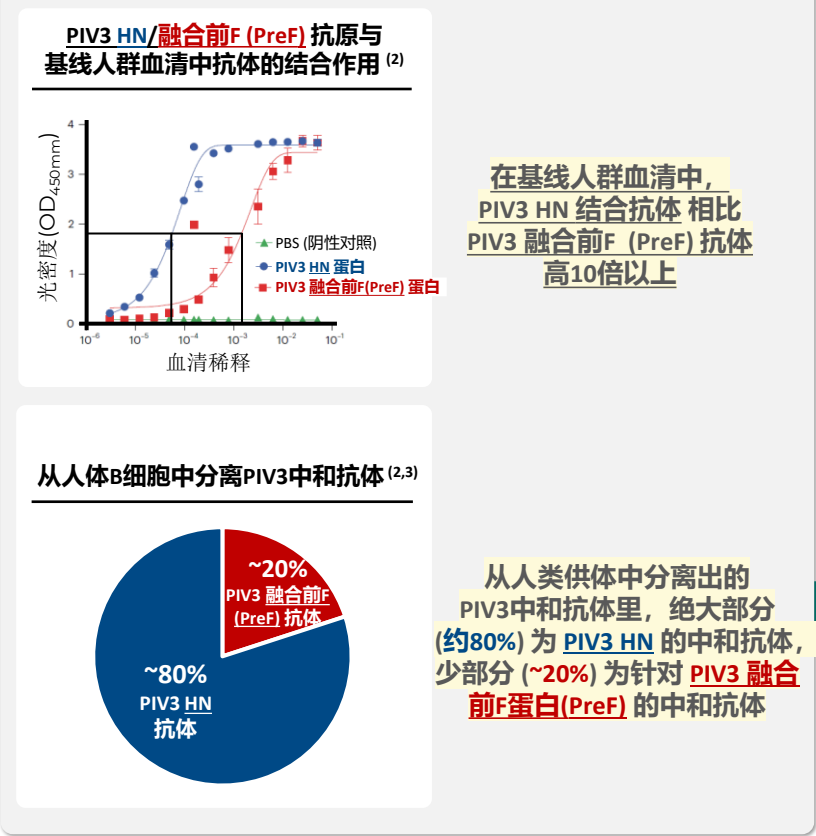
PIV3 中和抗体滴度 – 已公开发表的行业评审文献背景与综述

- PIV3 HN抗体在基线(未接种疫苗)人群的血清中为免疫优势抗体 (在基线 [未接种疫苗] 人群的血清中，只能检测到低水平的 PIV3 融合前F (PreF) 中和抗体)
- 但是, PIV3 融合前F (PreF) 抗体 (如果诱导产生) 具有高度中和活性, 并且 融合前F (PreF) 抗体理论已通过 RSV 融合前F 疫苗得到验证。

☑ PIV3融合前F蛋白特异性中和抗体效价极高, 并且在攻毒模型中可完全清除PIV3⁽¹⁾

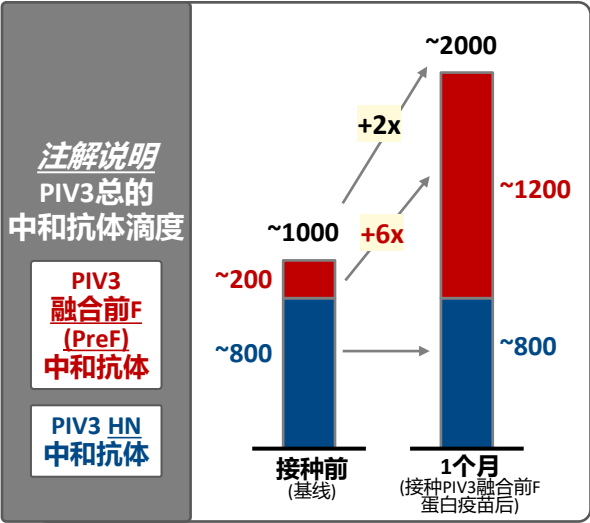


在 基线(未接种疫苗)人群的血清中, PIV3抗体信号 绝大部分 来自于 PIV3 HN抗体



极具参考价值的解读与理解框架

当 PIV3融合前F蛋白(PreF)疫苗 诱导产生的 PIV3总的 中和抗体滴度均值倍增率(GMFR)若达2倍水平, 意味着 PIV3融合前F (PreF) 特异性中和抗体滴度均值倍增率至少6倍



缩写: GMFR (Geometric Mean Fold Rise 滴度均值倍增率), NAb (Neutralizing Antibody 中和抗体).

(1) DOI: 10.1038/s41467-023-36459-3

(2) DOI: 10.1038/s41564-024-01722-w

(3) 从1位人类外周血单个核细胞(PBMC)供体中分离得到的一组抗体, 包含 4 株PIV3 HN中和抗体与1株PIV3融合前F蛋白(PreF)中和抗体。