



# חיסון שפעת אוניברסאלי

## *One • For All*

מצגת חברה  
נובמבר 2012

**BiondVax**  
Pharmaceuticals Ltd.

*Universal Flu Vaccine - One • For All*



## מידע צופה פני עתיד

מצגת זו כוללת, בין היתר, מידע צופה פני עתיד, כהגדרתו בחוק ניירות ערך, תשכ"ח-1968, המבוסס על הערכות החברה את פוטנציאל הפיתוח שלה, מידע ומסמכים ראשוניים שקבלה החברה מגורמים מקצועיים הרלבנטיים לתכנית הפיתוח של החברה. הערכות אלה עשויות שלא להתממש, כולן או חלקן, או להתממש באופן שונה מכפי שנצפה. מידע כאמור כולל, בין היתר, תחזיות, מטרות, הערכות ואומדנים ומידע אחר, המתייחסים לאירועים או לעניינים עתידיים, אשר התממשותם אינה ודאית ואינם בשליטתה של החברה ("מידע צופה פני עתיד").



- ❖ אודות ביונדווקס
- ❖ צורך בסוג חדש של חיסון שפעת
- ❖ הגישה החדשנית של ביונדווקס
- ❖ נספח מדעי (באנגלית)





# חברה שנותנת מענה לצורך אמיתי בשוק

ביונדווקס נמצאת בשלב מתקדם בניסויים קליניים  
לפיתוח סוג חדש של חיסון שפעת שאמור להקנות  
הגנה לטווח ארוך מפני כל זני השפעת, העונתיים  
והפנדמים



## מסורה לשיפור ההגנה מפני השפעת

חברה ציבורית הנסחרת בבורסה של תל אביב מאז יוני 2007 (TASE:BNDX)<sup>1</sup>

גייסה מאז היווסדה כ- 18 מיליון דולר

תיק פטנטים מקיף ובכלל זה הסכם רישיון בלעדי ובינלאומי עם מכון ויצמן

עברה בהצלחה ביקורת QP GMP אירופאית<sup>2</sup>

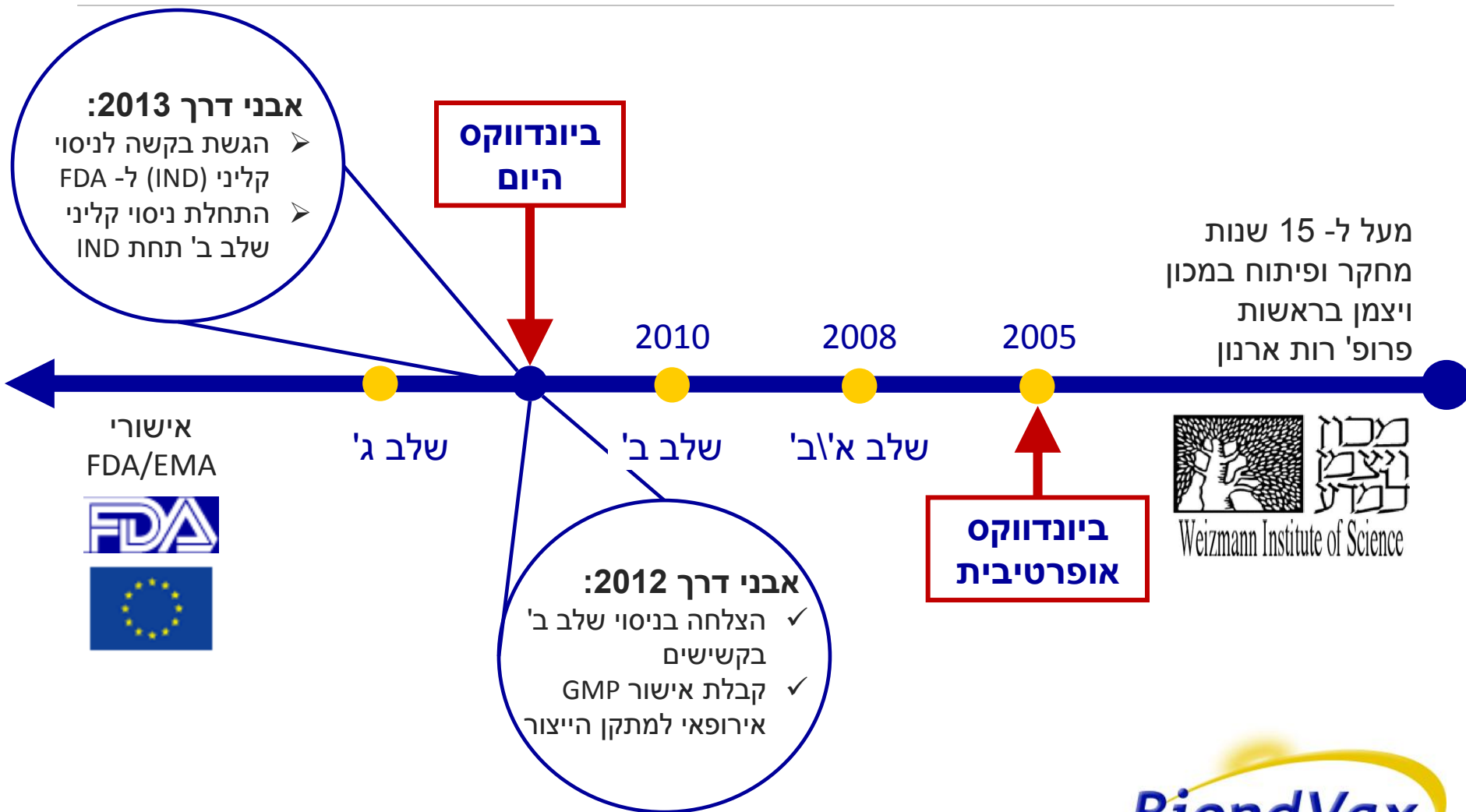
ארבעה ניסויים קליניים מוצלחים שלב א'ב' ו-ב' בהשתתפות 440 אנשים

<sup>1</sup><http://www.tase.co.il/TASEEng/General/Company/companyDetails.htm?subDataType=0&companyId=001468&ShareId=01105204#SummaryLink>

<sup>2</sup> Qualified Person (QP) Good Manufacturing Practices (GMP)



# One • For All – חיסון אוניברסאלי לשפעת



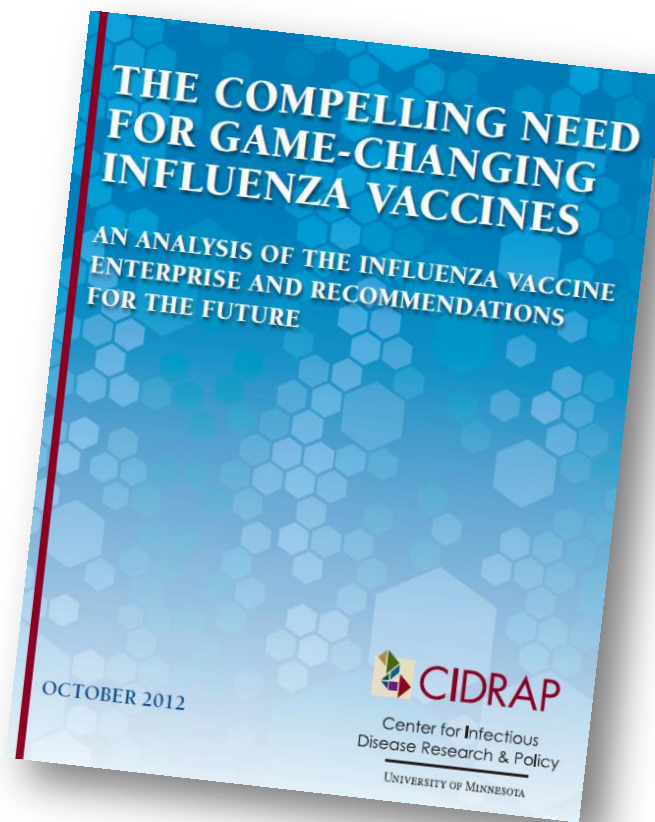
ביצוע ניסויי שלב ג' יצריכו כל הנראה שתוף פעולה אסטרטגי

## צורך אמיתי ודחוף בשוק

מחלת השפעת העונתית היא המחלה  
הזיהומית הנפוצה ביותר וגורמת לכ-  
500,000 מקרי מוות בשנה ברחבי העולם

פנדמיות השפעת הרגו למעלה מ- 50 מיליון  
בני אדם ברחבי העולם במאה באחרונה

מחלת השפעת העונתית עולה לשוק  
ולמערכת הבריאות האמריקאית כ- 90  
מיליארד דולר בשנה<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Poland and Mulligan. The Imperative of Influenza Vaccines for Elderly Individuals. (2009) JID 200, 161-3

# הקשישים: סובלים יותר מאחרים מסיבוכי השפעת

## אוכלוסייה גדלה בסיכון ממחלת השפעת

1 מכל 4 אנשים במדינות ה-OECD צפוי להיות בן 65 ומעלה בשנת 2050.<sup>1</sup>  
הנתונים בארה"ב מצביעים על כך שחיסוני השפעת הקיימים אינם מספיק טובים:



כ- 70% מהקשישים בארה"ב מתחסנים  
כנגד שפעת<sup>2</sup>, למרות זאת:

➤ רק אחוז קטן מהם מגיב באופן  
מספק<sup>3</sup> ו...

➤ 90% ממקרי התמותה משפעת הם  
בקרבת הקשישים<sup>4</sup>

<sup>1</sup>OECD Factbook 2009 Economic, Environmental and Social Statistics

<sup>2</sup>[http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH PROC](http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH_PROC)

<sup>3</sup>Minimum seroconversion required for vaccine approval for elderly is 30%

<sup>4</sup>Poland and Mulligan. (2009) JID 200, 161-3





שווי שוק חיסוני השפעת  
העונתית מוערך בכ- 3  
מיליארד דולר והוא בצמיחה

# מכירות חיסוני השפעת: נרחבות ובצמיחה מהירה

- כ- 500 מיליוני מנות חיסון מסופקות<sup>1</sup>
- כ- 3 מיליארד דולר מכירות ברחבי העולם<sup>1</sup>
- כ- 5 מיליארד דולר מכירות (תחזית ל- 2016)<sup>2</sup>

עונתי

- כ- 3 מיליארד דולר מכירות לחיסון שפעת החזירים (H1N1, 2009)<sup>3</sup>

פנדמי

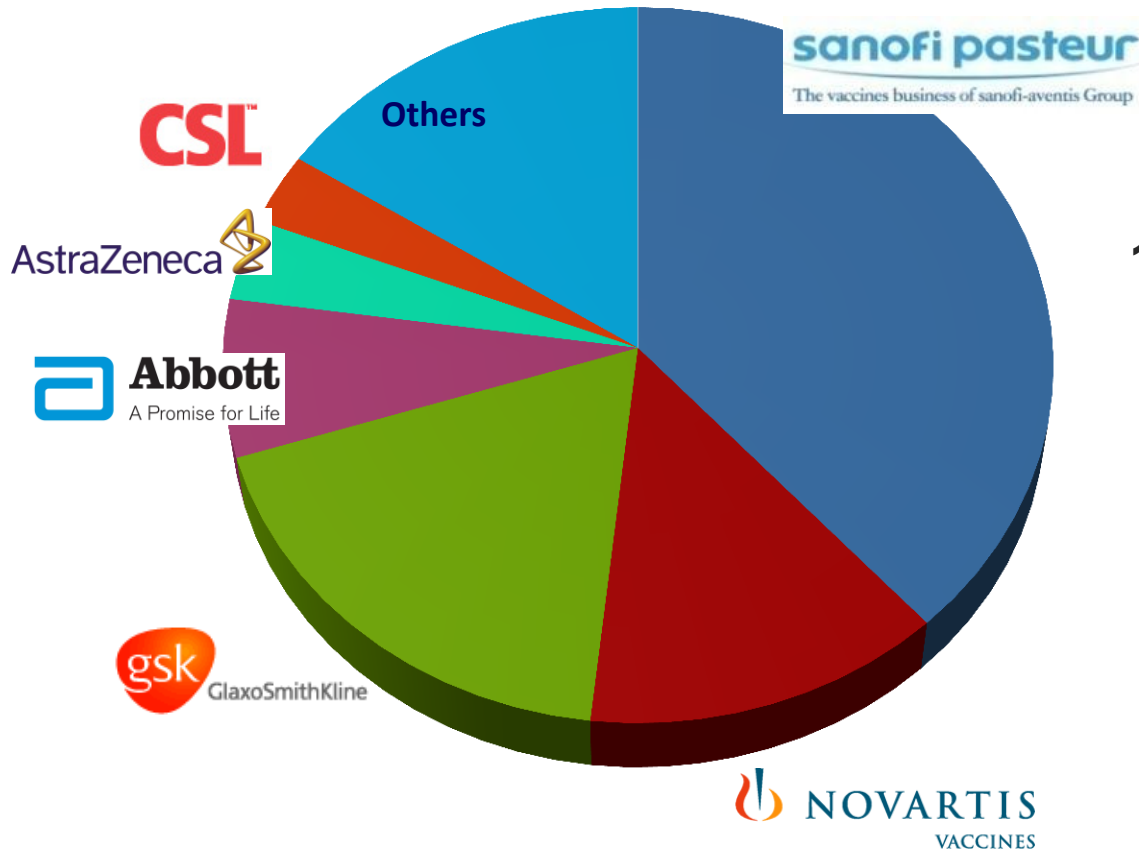
<sup>1</sup>[http://www.sanofipasteur.com/sanofi-pasteur2/sp-media/SP\\_CORP/EN/222/1758/EN\\_Factsheet%20SP%20world%20manufacturer\\_2011.pdf](http://www.sanofipasteur.com/sanofi-pasteur2/sp-media/SP_CORP/EN/222/1758/EN_Factsheet%20SP%20world%20manufacturer_2011.pdf)

<sup>2</sup><http://www.prnewswire.com/news-releases/market-forecasts-seasonal-influenza-vaccines-170473196.html>

<sup>3</sup><http://www.gsk.com/investors/presentations/2011/2011-03-23-martin-andrews-citi.pdf>



# פילוח שוק חיסוני שפעת עונתיים



מעל ל- \$3B מכירות<sup>1</sup>  
עם 4% CAGR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>[http://www.sanofipasteur.com/sanofi-pasteur2/sp-media/SP\\_CORP/EN/222/1758/EN\\_Factsheet%20SP%20world%20manufacturer\\_2011.pdf](http://www.sanofipasteur.com/sanofi-pasteur2/sp-media/SP_CORP/EN/222/1758/EN_Factsheet%20SP%20world%20manufacturer_2011.pdf)

<sup>2</sup>[http://www.gbiresearch.com/Report.aspx?ID=Seasonal-Influenza-Vaccines-Market-in-Top-Seven-Countries-to-2018&ReportType=Industry\\_Report&Title=Pharmaceuticals\\_and\\_Healthcare](http://www.gbiresearch.com/Report.aspx?ID=Seasonal-Influenza-Vaccines-Market-in-Top-Seven-Countries-to-2018&ReportType=Industry_Report&Title=Pharmaceuticals_and_Healthcare)



# לחיסוני השפעת הקיימים יש מגבלות

חיסוני השפעת הקיימים מכוונים רק כנגד זני  
שפעת מוכרים ולא כנגד זנים חדשים



# חיסוני שפעת קיימים אינם מכוונים לאזורים שמורים

בוירוסי השפעת שני סוגי אזורים: שמורים ומשתנים

## אזורים שמורים

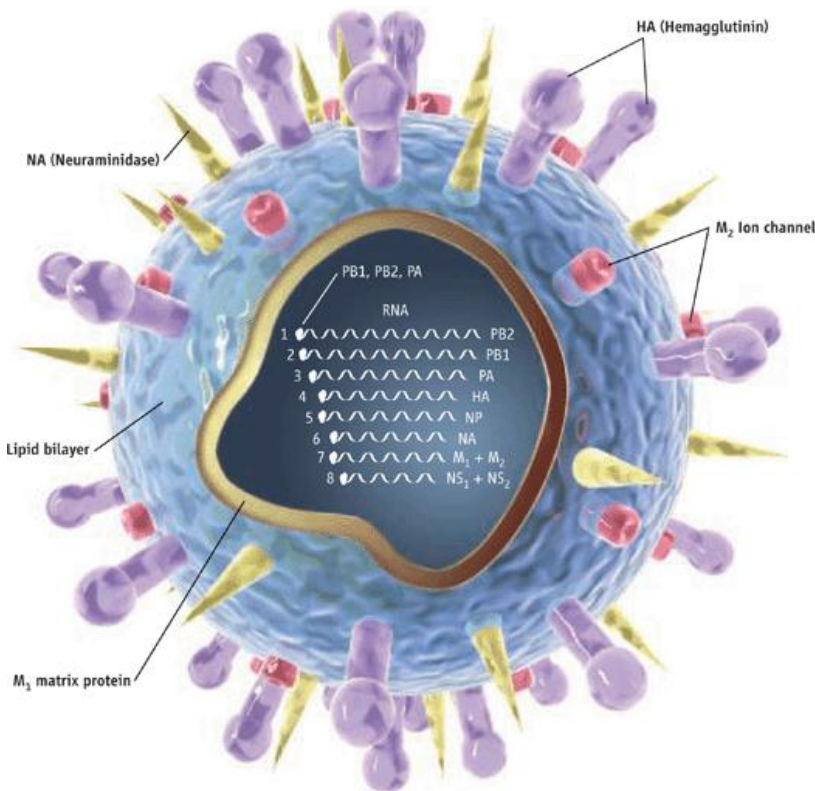
לדוגמא חלבון Matrix ( $M_1$ )

אזורים אלו כמעט ואינם משתנים בין זני השפעת. חיסוני השפעת הקיימים אינם מכוונים לאזורים אלו אשר מעוררים בעיקר תגובת חיסון תאית

## אזורים משתנים

לדוגמא חלבון Hemagglutinin(HA)

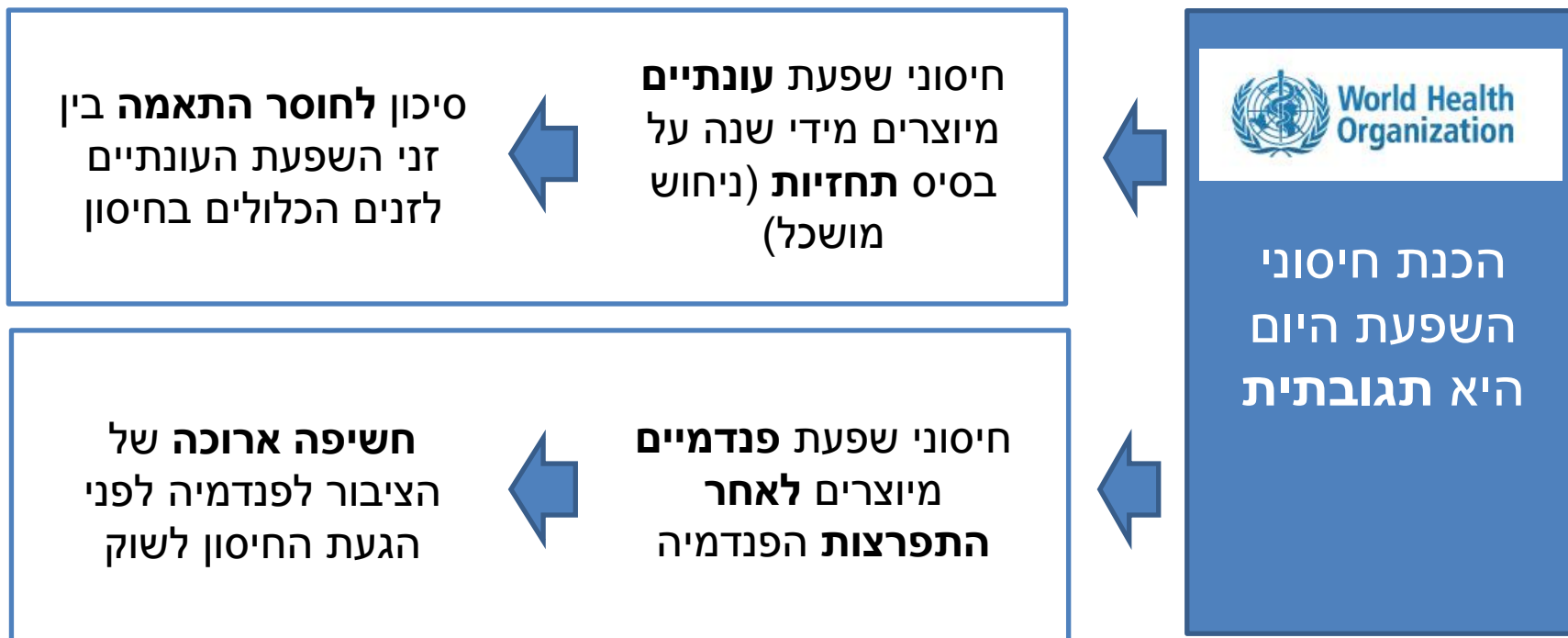
אזורים אלו משתנים באופן תדיר בין זני השפעת. החיסונים הקיימים מכוונים פעילותם כנגד אזורים אלו וגורמים ליצירת נוגדנים ספציפיים לאזורים אלו. מורכבות הייצור ( 6-8 חודשים) מביאה לכך שהחיסונים הקיימים יעילים רק כנגד 3 או 4 זנים הכלולים בהם



וירוס השפעת

# החיסונים הקיימים תלויים בניטור

נגיפי השפעת מתחמקים מההגנה של מערכת החיסון ע"י מוטציות אקראיות





# הגישה החדשנית של ביונדווקס

פיתוח חיסון שפעת אוניברסאלי להגנה  
בפני כל זני השפעת

# M-001: חיסון השפעת האוניברסאלי של ביונדווקס

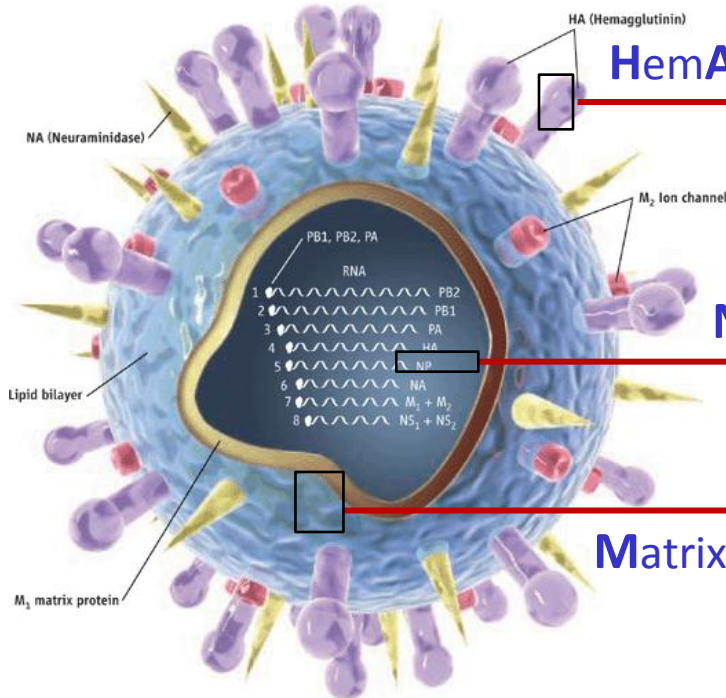
## ייצור: מהיר והדיר

תהליך ייצור קצר ומהיר (6-8 שבועות) על פי הצורך ובמשך כל השנה

## המטרה: אתרים שמורים

תשעה אזורים שמורים המחוברים זה לזה ליצירת חלבון רקומביננטי בשם M-001

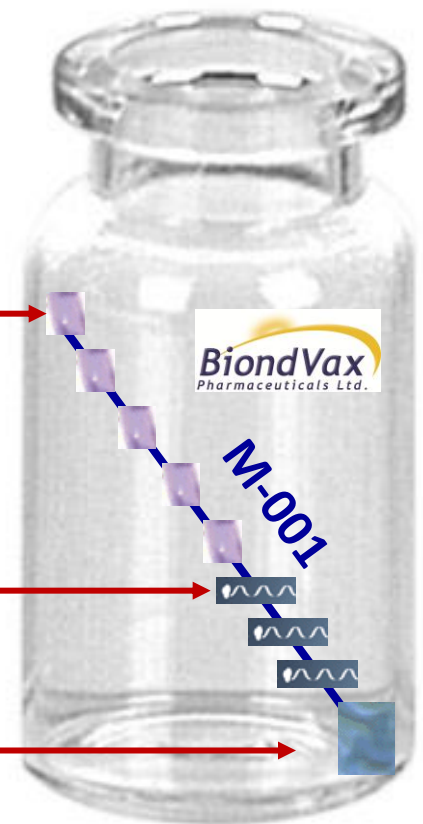
## יורוס השפעת



HemAgglutinin (HA)

NucleoProtein (NP)

Matrix protein (M<sub>1</sub>)





# M-001: נבדק בניסויים קליניים מתקדמים בבני אדם

## פעילות אנטי-שפעתית

החיסון גורם להפעלת הזרוע  
הנוגדנית והזרוע התאית של  
מערכת החיסון

## פרופיל בטיחות טוב

בניסויים קליניים שלב א'ב'  
ושלב ב' בבני אדם  
(440 משתתפים, בני 18-91)

## אוניברסאליות

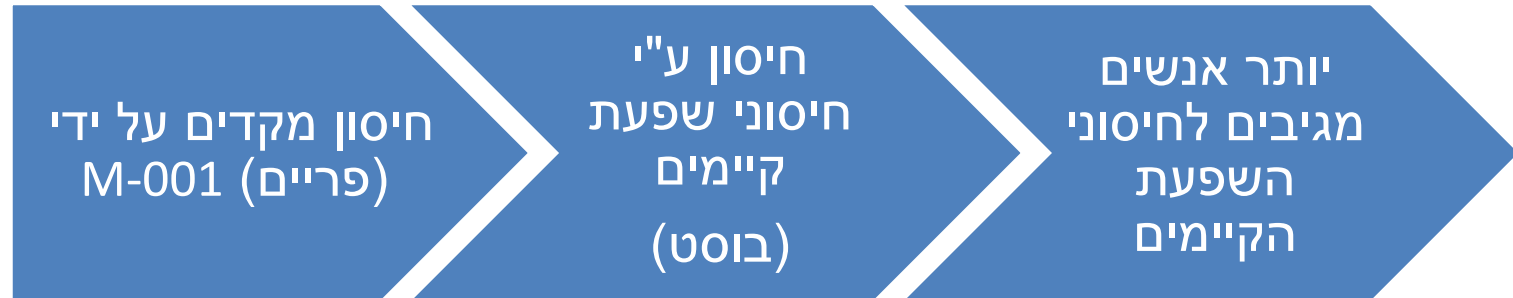
תגובה חיסונית כלפי מגוון זני  
שפעת עונתיים ופנדמיים

## תועלת

חיסון אחד כנגד כל סוגי  
השפעת. ייצור מהיר רק 6-8  
שבועות

# התוויות נוספות לחיסון M-001

M-001 משפר פעילות חיסוני שפעת קיימים כאשר הוא ניתן לפני החיסונים הקיימים:



חשיבות קלינית:

- **מקטין פגיעות בקרב קשישים** הזקוקים בדחיפות לשיפור חיסוני השפעת
- **מוכנות קדם-פנדמית** – מאפשר חיסון האוכלוסייה לפני (פריים) הגעת החיסון הפנדמי הספציפי

חשיבות מסחרית:

- **מאפשר מסלולים רגולטוריים אלטרנטיביים** שיכולים להיות מהירים וזולים יותר
- **מקדם מסחור חיסון השפעת בהתוויה האוניברסלית**



# M-001: שלושה מוצרים, פוטנציאל שוק גדול

## פריימר לחיסון עונתי לקשישים

ייתן לקשישים כחיסון מקדים כל שנה לפני החיסון העונתי (הקיים) לשפעת

מחיר צפוי למנה: ~\$10  
בהנחה ש- 70% מהקשישים ב-OECD יחוסנו:

~\$1.3B<sup>1</sup>

## פריימר לחיסון פנדמי

במקרה של פנדמיה כלל אוכלוסיית ה-OECD תוכל לקבל חיסון מקדים עד ייצור החיסון הפנדמי הספציפי

מחיר צפוי למנה: ~\$10  
בהנחה שמחצית אוכלוסיית ה-OECD יחוסנו:

~\$6B<sup>2</sup>

## חיסון אוניברסאלי לשפעת

ייתן לכלל האוכלוסייה מידי 3-5 שנים להגנה מפני שפעת עונתית ופנדמית

מחיר צפוי למנה: ~\$50  
בהנחה שיינתנו 500 מיליון מנות חיסון בשנה:

~\$5B<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Population in OECD is 1.2B. ~15% are elderly. (OECD Factbook 2011) Calculation: 1.2x15%x70%x\$10

<sup>2</sup>Population in OECD is 1.2B. (OECD Factbook 2011) Calculation: 1.2x50%x\$10

<sup>3</sup>500M doses supplied worldwide in 2010 ([www.sanofipasteur.com](http://www.sanofipasteur.com)). M-001 given once every 5 years.

Potential price taken from: Vaccines for the 21<sup>st</sup> Century (Institute of Medicine). Calculation: 500x20%x\$50



# האם חיסון M-001 הוא באמת אוניברסאלי?



<sup>1</sup>Wilkinson et al (2011) Nature Medicine 18, 274-80 & Forrest et al (2008) Clin. Vaccine Immunol. 15, 1042-53

<sup>2</sup>M-001 + current influenza vaccine elicits HAI and MN immune responses



# הדרך קדימה



# מגוון מוצרים, מסלולים רגולטוריים שונים

## פריימר לחיסון עונתי לקשישים

- שלב ב' ו- ג': M-001 כפריימר בהשוואה לחיסון שפעת עונתי לבד
- מטרות: יעילות ובדיקת רמת נוגדנים בדם (HAI סמן מקובל בחיסוני שפעת קיימים)

## פריימר לחיסון פנדמי

- שלב ב' ו- ג': M-001 כפריימר בהשוואה לחיסון שפעת פנדמי לבד
- מטרות: בדיקת רמת נוגדנים בדם (HAI סמן מקובל בחיסוני שפעת קיימים)

## חיסון אוניברסאלי לשפעת

- שלב ב': M-001 בהשוואה לפלצבו
- שלב ג': M-001 בהשוואה לחיסון שפעת עונתי קיים
- מטרות: הגנה ובדיקת תגובות חיסון תאיות

לניסויי שלב ג' יידרש ככל הנראה שתוף פעולה אסטרטגי

# ביונדווקס – שיתופי פעולה

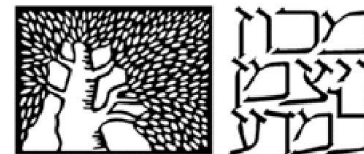


**MonoSol Rx**<sup>®</sup>  
PharmFilm Technology

**MonoSol Rx, USA**  
שיתוף פעולה לפיתוח  
פורמולציה למתן אוראלי  
של החיסון



**מרכז רפואי  
אוניברסיטאי הדסה,  
ישראל**  
מרכז למחקר קליני



Weizmann Institute of Science

**מכון ויצמן למדע,  
ישראל**  
הסכם רישיון בלעדי  
ובינלאומי



The Tel Aviv Sourasky  
Medical Center

**מרכז רפואי סורסקי  
תל אביב, ישראל**  
מרכז למחקר קליני



**קימרון המכון  
הוטרנירי, ישראל**  
חקר שפעת העופות במודל  
חיה















# בעקבות הגביע הקדוש...

מי ומי במחקר על חיסון שפעת אוניברסאלי





# חיסוני שפעת אוניברסליים: ביונדוקס בחזית הפיתוח

Company	Product	Technology	Phase			Last News Date
			Pre-clinical	Phase I	Phase II	
 BiondVax Pharmaceuticals Ltd.	M-001	Multimeric protein (HA, M1, NP)				Oct-2012
Dynavax	N8295	Fusion protein (NP-M2e) plus TLR9ag DNA seq				Feb-2011
Vaxinnate	M2e-Flagellin	Fusion protein				Apr-2009
Colby (Juvaris)	JVRS-100 M2e	Cationic lipid with M2e peptides				May-2009
Bionor	Vacc-flu	Peptides (NP, M2e) plus GM-CSF intradermal				2011
Sanofi (Acambis)	ACAM-FLU-A	M2e protein				Dec-2009
Immune Targeting Sys.	Flunisyn	Fluoro-conj. T-cell peptides (PA, PB1, PB2, NP, M1)				Sep-2012
Seek	Flu-v	6 T-cell peptides				Sep-2011
Crucell / J&J	flu-mAb	Monoclonal antibodies				Jan 2010
PeptiVir	PVI-1000	Conformational HA stem peptides				2011
Inovio	FVH1	H1 HA DNA constructs				Sep-2012

# יתרונות תחרותיים לחיסון M-001 של ביונדווקס

- ✓ **בטיחות:** החיסון נמצא בטוח בניסויים קליניים ב-440 בני אדם
- ✓ **פעילות:** החיסון עורר תגובה חיסונית במשתתפים בני 18 עד 91 גם כשניתן ללא אדג'ובנט
- ✓ **מגוון מוצרים:** חיסון אוניברסאלי לשפעת ופריימר לחיסונים עונתיים ופנדמיים קיימים
- ✓ **שימושיות:** ייצור קל ומהיר על פני כל השנה ואפשרות לאחסון לשעת חרום





# Scientific Package

M-001 has demonstrated safety and triggered anti-influenza responses in animal studies and human clinical trials

# M-001: Cost Effective, Robust Production Process

Unique and proprietary combination of nine linear influenza peptides

A single chain recombinant 50kDa protein containing nine conserved proprietary peptides from influenza A and B.

Rapid, year-round and fully scalable GMP manufacturing process

Fermentation (E. coli)	3 days
M-001 purification	5 days
Fill and finish	1 day
<u>QC testing</u>	<u>6 weeks</u>
Product Release	6-8 weeks



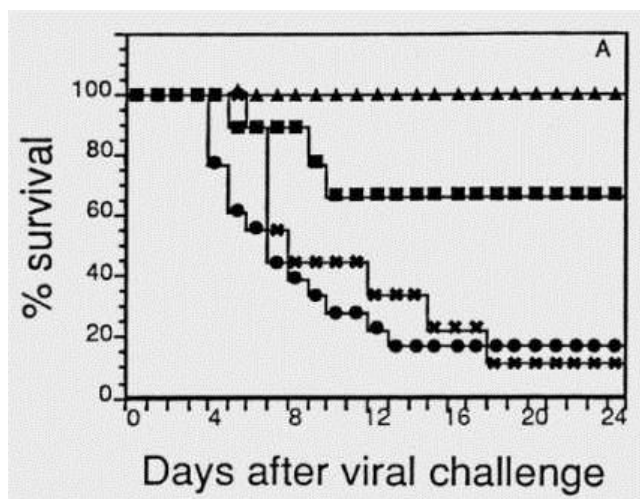


# Pre-Clinical Studies

# M-001 Protects Against Lethal Flu Infection

## Peptide-based Influenza Vaccine

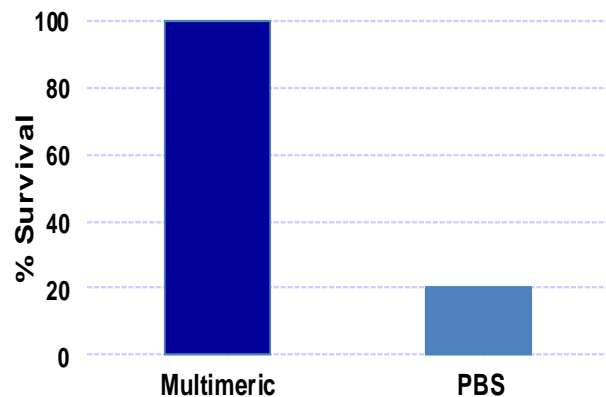
Animal studies at the Weizmann Institute showed that a mixture of B-cell + T-helper + CTL peptides provides optimal protection against influenza infection:



- (●) Untreated control
  - (x) B-cell epitope
  - (■) B-cell epitope & CTL epitope
  - (▲) B-cell & CTL & T helper epitope
- Vaccine, Vol. 14 (1) pp. 85-92, 1996

## Multimeric Recombinant Vaccine

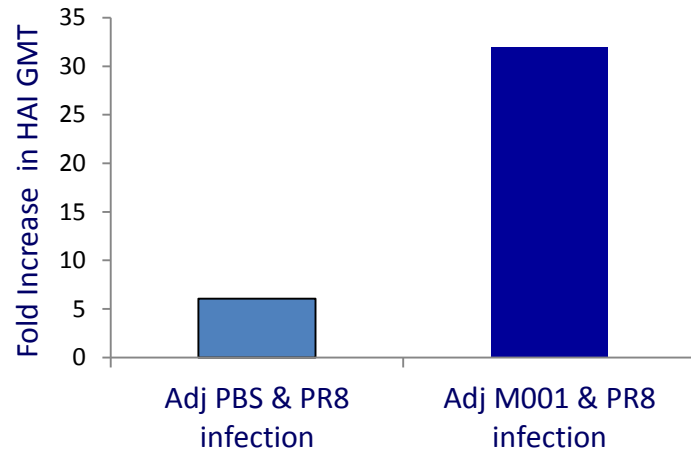
Animal studies at BiondVax showed that a single recombinant protein comprising select peptides **conserved & common** among type A and B influenza strains activates **cellular and humoral immunity** and affords protection against lethal influenza challenge:



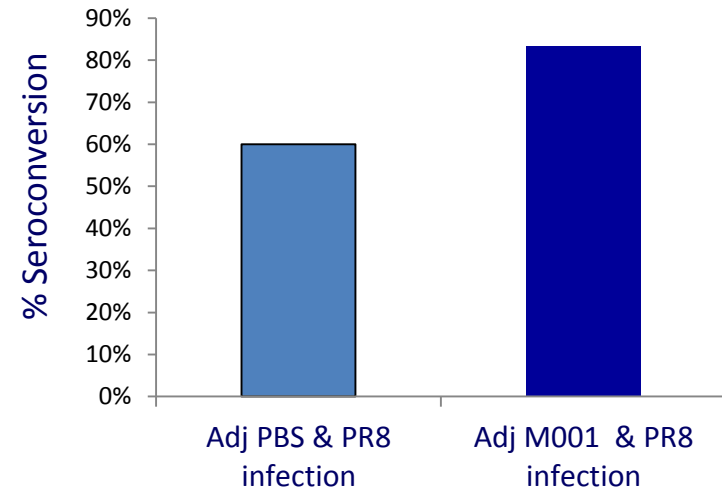
HLA A\*0201 transgenic mice immunized IM x3 with adjuvanted M-001 vaccine were infected with highly lethal (30LD50) dose of H3N2

# M-001 Enhances Immunity to Natural Infection

## Higher Levels of HAI Antibodies<sup>1</sup>



## More mice seroconverted<sup>2</sup>

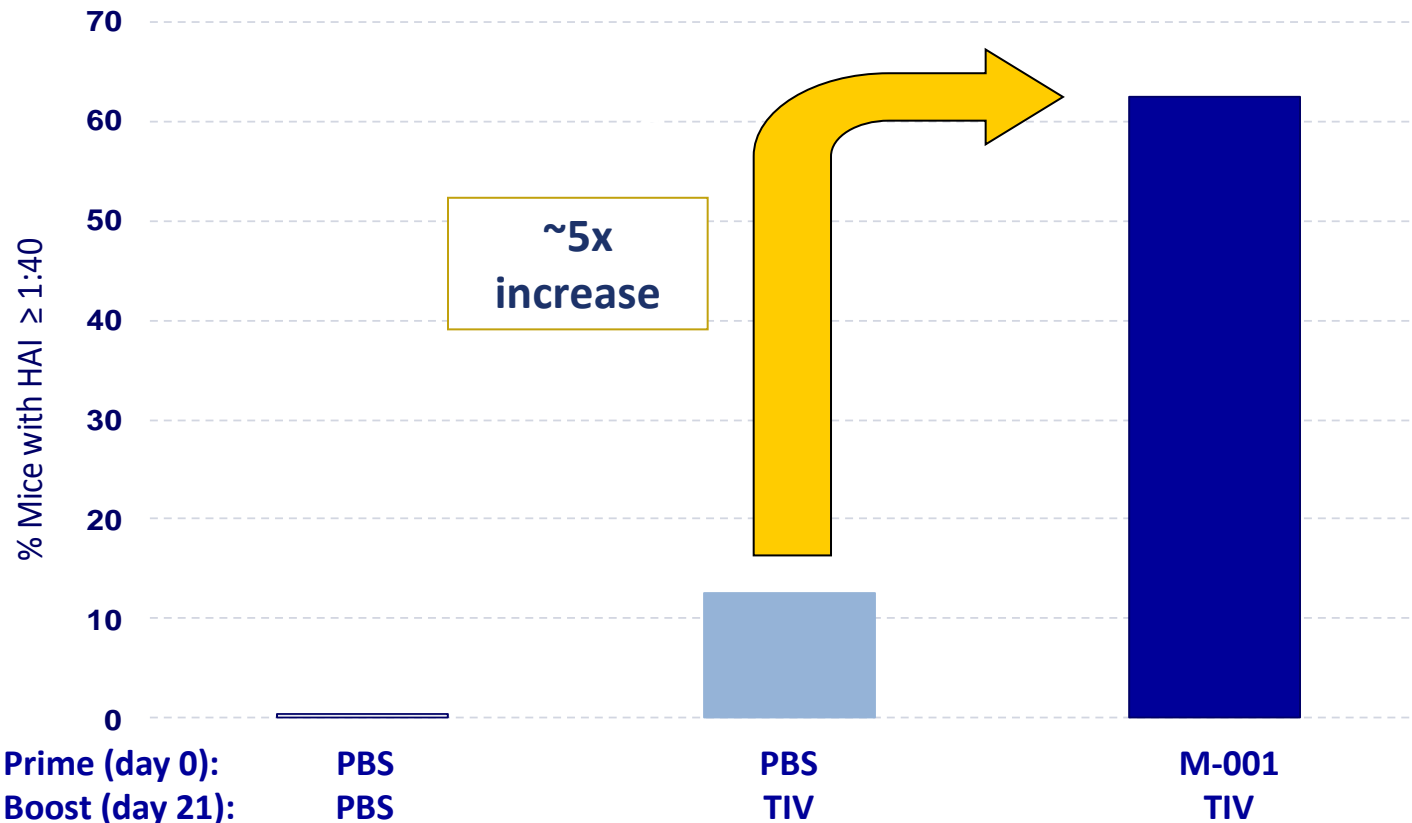


- HAI GMT**– hemagglutinin inhibition geometric mean titer is the serial dilution of serum that after incubation with a fixed amount of a certain influenza strain is no longer capable of preventing agglutination of erythrocytes; regulatory authorities consider the dilution 1:40 indicative of protective immunity
- Seroconversion** - % of mice with mean fold increase in HAI GMT  $\geq 4x$  and HAI GMT  $\geq 1:40$  post-immunization
- Adj** - Freund's adjuvant

**M-001 immunization results in elevated HAI immune responses to sub lethal intranasal infection with PR/8/34**

# M-001 Enhances Humoral Immunity

M-001 priming increases % of mice responding to TIV<sup>1</sup> boost



<sup>1</sup>TIV: suboptimal dose of Vaxigrip 2006

<sup>2</sup>HAI : GMT against A/New Caledonia/20/99 TIV strain





# Human Trials

2 Phase I/II and 2 Phase II clinical trials with 440 older and younger adults and elderly

# Pathway to Regulatory Approval

---

- 2008 FDA pre-IND meeting regarding M-001 as universal influenza vaccine
- 2009 – present Israeli MOH IRB & IND submissions and clinical trials
- 2010 Meet with European regulators at Paul Ehrlich Institute
- 2012 FDA pre-IND meeting regarding M-001 as primer for influenza vaccines
- 2012 Pass QP GMP Audit

## Current HAI Parameters and Criteria for Seasonal Vaccine Approval:

- **Seroconversion (SCR)** - % of individuals with mean fold increase in HAI  $\geq 4x$  and HAI  $\geq 1:40$  post immunization: >30% (elderly); >40% (young adults).
- **Geometric Mean Titer (GMT) ratio** - post vs pre immunization HAI titer: >2 (elderly); >2.5 (young adults).
- **Seroprotection (SPR)** - % of individuals with HAI titer  $\geq 1:40$  post immunization: >60% (elderly); >70% (young adults).



# 4 Successful Clinical Trials – 440 Participants

♀♂ Population		Younger Adults		Older Adults / Elderly	
Clinical Trial		BVX-002	BVX-004	BVX-003	BVX-005
Phase		I/II	II	I/II	II
Safety		✓	✓	✓	✓
Immune Responses		✓	✓	✓	✓
Humoral (antibodies)	HAI	N/A	(partial TIV)	✓ (full TIV)	✓ (full TIV)
Cellular	IFN-g	✓	✓	✓	✓
	IL-2	✓	N/D	✓	N/D
	FACS	N/D	✓	N/D	✓

## Design:

- Randomized
- Blinded: single BVX-002, -003 and double BVX-004, -005

## Endpoints:

- Primary endpoint: safety
- Secondary (exploratory) endpoint: immune responses



# M-001: Good Safety Profile & Well-Tolerated

No significant differences between treatment and control groups

No treatment-related Severe Adverse Events

Most adverse events were **mild**<sup>1</sup>

All adverse events observed were **transient**

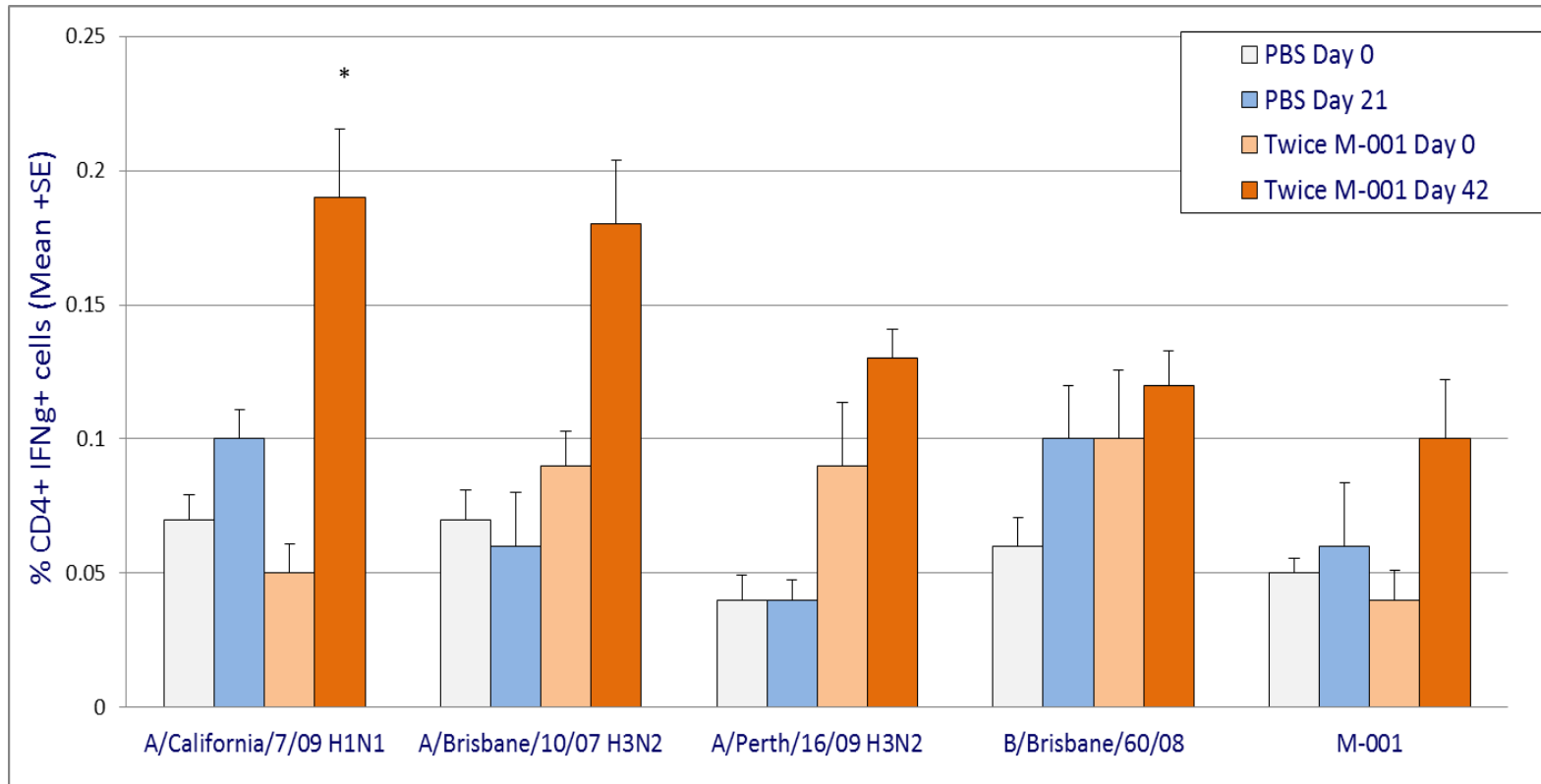
Trial	Year	Population (age)	N (M-001)	N (Placebo)	Total N
BVX-002	2009	Younger Adults (18-49)	43	20	63
BVX-003	2010	Older Adults (55-75)	40	20	60
BVX-004	2011	Younger Adults (18-49)	112	88	200
BVX-005	2012	Elderly (65+)	90	30	120
			285	158	443

<sup>1</sup>Mild Side Effects:

- Local reactions: injection site pain, erythema (skin redness), swelling
- Systemic reactions: myalgia (muscle ache), malaise (general discomfort), fever

# Evidence for M-001's Universal Activity: CMI

## M-001 Activates Cell Mediated Immunity (CMI) to Various Flu Antigens



**BVX-005:** 500 mcg M-001 administered twice with interval of 21 days; Placebo (PBS) once

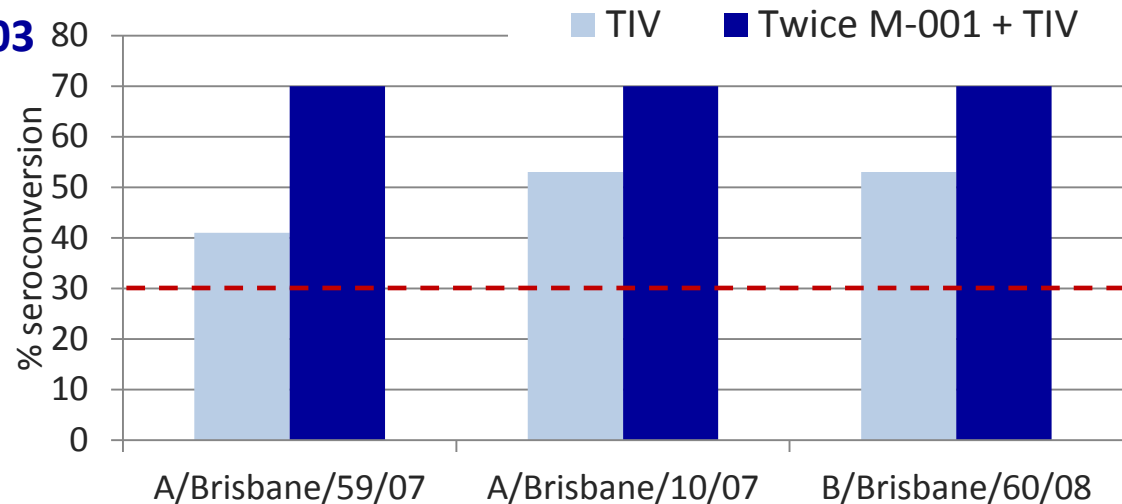
**Mechanism of Action:** M-001 results in expanded population of IFN-gamma-secreting CD4+ T Helper cells reactive to HA proteins

# Evidence for M-001's Universal Activity: HAI

More people with virus-blocking antibodies to all tested TIV viruses

M-001's **UNIVERSAL IMMUNOGENICITY** supported by M-001 priming of different TIV boosts

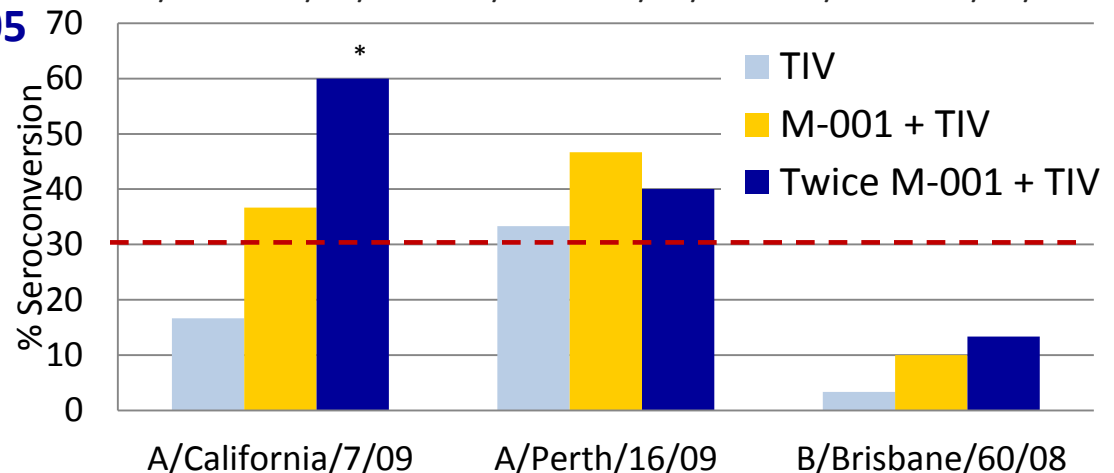
## BVX-003



Minimum required

--- for regulatory approval

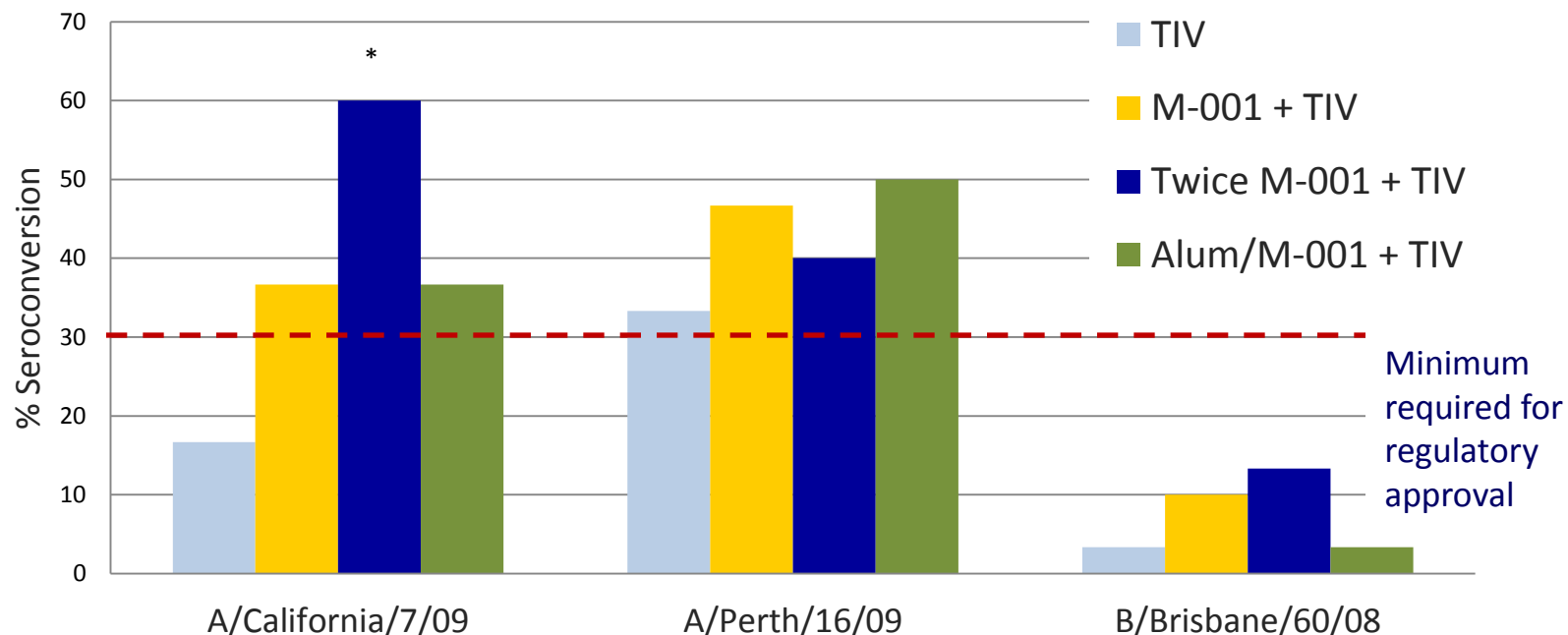
## BVX-005



- Seroconversion:** % of individuals with mean fold increase in HAI  $\geq 4x$  and HAI  $\geq 1:40$  post-immunization
- In **BVX-003**: 500 mcg M-001, TIV (Vaxigrip 2009) and Placebo (either PBS or adjuvanted PBS)
- In **BVX-005**: 500 mcg M-001, TIV (Vaxigrip 2011) and Placebo (PBS).  
\* =  $P < 0.05$

# Adjuvant Not Required for M-001 Activity

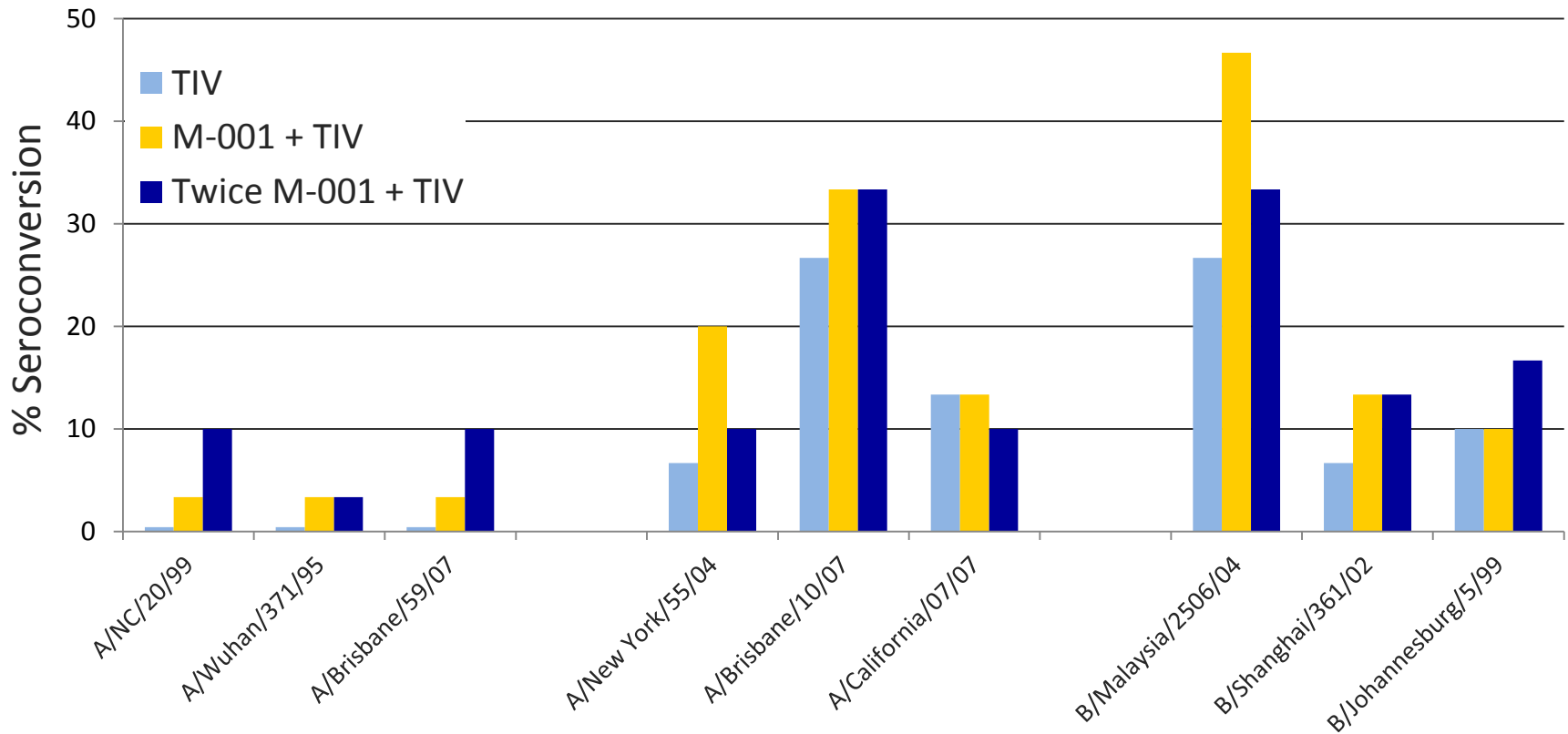
Alum: little impact on M-001 enhancing of virus-blocking antibodies



1. Seroconversion: % of individuals with mean fold increase in HAI  $\geq 4x$  and HAI  $\geq 1:40$  post-immunization
2. In BVX-005: 500 mcg M-001, 500 mcg Alum/M-001, TIV (Vaxigrip 2011) and Placebo (PBS).
3. \* =  $P < 0.05$

# Evidence for M-001's Universal Activity: Cross-Strain

More people with virus-blocking antibodies to non-TIV viruses (HAI)



1. Seroconversion: % of individuals with mean fold increase in HAI  $\geq 4x$  and HAI  $\geq 1:40$  post-immunisation
2. BVX-005: Elderly participants, 500 mcg M-001, TIV (Vaxigrip 2011) and Placebo (PBS).



# *A Game Changer for Influenza Vaccines*

**תודה רבה!**

למידע נוסף:

[www.BiondVax.com](http://www.BiondVax.com) אתר:

[info@biondvax.com](mailto:info@biondvax.com) אימייל:

+972-8-9302529 טלפון:

+972-8-9302531 פקס:



**Universal Flu Vaccine - One • For All**

