



EVEREST MEDICINES

EVER001原发性膜性肾病1b/2a期临床试验阶段性数据分析

2024年12月

免责声明

本介绍由云顶新耀有限公司（“本公司”，及其附属子公司，以下合称为“集团”）编制，仅用于提供信息之目的，不构成对集团证券的推荐或在任何司法管辖区出售或发行本集团证券的要约或购买或收购本公司证券的要约邀请，也不构成进行投资活动的诱因，其或其任何部分也不得构成任何合同或承诺或投资决定的基础或被依赖。

本文件、其中的任何信息以及与本介绍有关的任何口头信息都是高度保密的，并且是由本公司准备的，仅用于本介绍之目的。本介绍中的信息没有经过独立核实且无法对于该等信息进行保证。对于本介绍所载信息或意见的公正性、准确性、完整性或正确性，不作任何明示或暗示的陈述、保证或承诺，也不应加以依赖。本介绍是基于其所载日期现行有效的经济、监管、市场和其他条件。各方应理解，后续本公司的发展可能会影响本介绍中包含的信息，本公司或其任何子公司、附属公司、顾问或代表都没有对此信息进行更新、修订或确认的义务。本公司或其任何子公司或附属公司、董事、高级管理人员、顾问或代表对因使用本介绍或其内容或因本介绍引起的或与之有关的任何损失（无论是疏忽大意或其他原因造成的）概不负责。

本介绍所涉陈述中可能会包含某些前瞻性表述，乃基于本公司或其高级管理人员在做出表述时对公司业务运营情况及财务状况的现有看法、相信和现有预期，可能会使用“将”、“预期”、“预测”、“期望”、“打算”、“计划”、“相信”、“预估”、“确信”及其他类似词语进行表述。该等前瞻性表述并非对于本公司未来业绩的保证，会受到风险、不确定性及其他因素的影响，有些乃超出本公司的控制范围且无法预见，并且受各种因素及假设的影响，实际结果可能会与该等前瞻性表述所含信息存在差别。本公司及其任何子公司、附属公司、董事、高级管理人员、顾问及代表未曾且概不承担更新该等前瞻性表述以反映在本介绍所载日期之后的最新信息、未来项目或情形的任何义务，除非法律另有明确规定。

出席管理层



罗永庆
首席执行官



何颖, MBA
总裁兼首席财务官

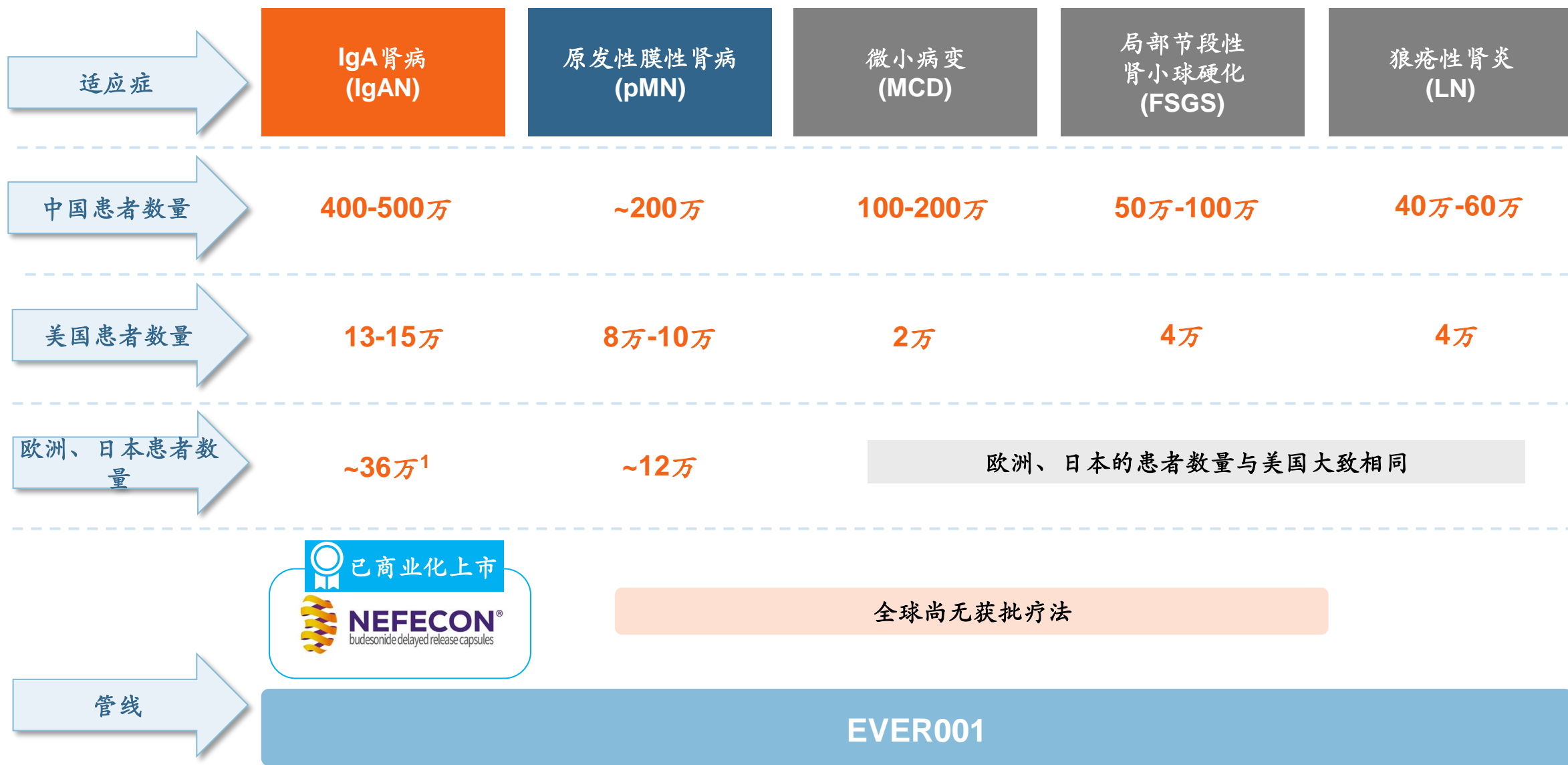


杨炜 博士
首席科学官



曾庆雯
首席医学官

肾脏疾病为云顶新耀战略性聚焦领域



注释:

患病数量数据来源: KOL及公司内部预估

1: Willey, C.J., et al. NDT (2023) Nephrology Dialysis Transplantation; Nephrology. 2024;29(Suppl. 2):65-67.

原发性膜性肾病疾病概述



- **膜性肾病(MN)** 是成人中较为常见的**非糖尿病性肾病综合征**之一，分为特发性**原发性**（约占**80%病例**）和继发性形式（约占**20%病例**），后者与潜在疾病（如感染、药物、癌症等）相关



- **约80%的患者**表现为肾病综合征，症状包括极高的蛋白尿（常见范围为**24小时尿蛋白3.5g-20g**）、血清白蛋白水平下降引起的严重水肿。
- 诊断的平均年龄为**40-60岁**



- 使用现有治疗后，**一半的病人**仍持续患有肾病综合征
- 使用现有治疗后，**三分之一的患者**仍会进展为终末期肾病（**ESRD**）

注释:

1. Guggenheim Securities, LLC 研究和分析
2. Clin J Am Soc Nephrol 12: 983–997, 2017.
3. Am J Kidney Dis 2021. 77(3):440-453

全球原发性膜性肾病皆存在巨大未被满足的临床需求

原发性膜性肾病(pMN) 患者数量



约2百万¹



8万-10万²



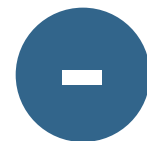
约8万²



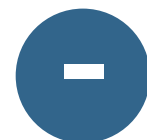
约4万²

发病率呈明显上升趋势

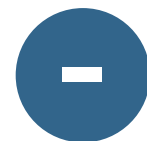
巨大未被满足的临床需求



目前尚未有药物获批治疗原发性膜性肾病 (pMN)，现有的治疗药物（如环磷酰胺、钙调神经磷酸酶抑制剂、CD20单抗）均为超适应症使用。



超过30%的患者对目前的治疗药物无应答，~30%达到缓解的患者复发。



目前临床使用的治疗药物有较大的副作用，急需更安全的治疗方法。

注释:

1. 灼识咨询预估
2. 公司市场研究

EVER001: 一款有效的共价可逆BTK抑制剂，适用于自身免疫性肾脏疾病



与共价不可逆BTK抑制剂相比，EVER001在保持高效的同时具有高选择性，是一款潜在的同类最佳产品



1 共价可逆

2 出色的选择性

3 强效靶点结合能力

4 更少的脱靶毒性

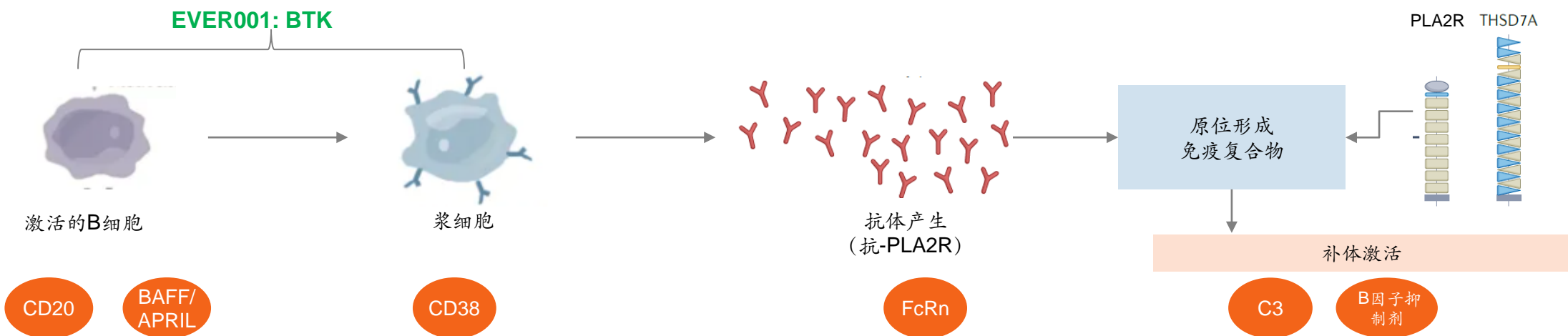
分子	IC50 nM	激酶 IC50/BTK IC50 (倍)						
		BTK	LCK	SRC	LYN	EGFR	ITK	TEC
EVER001	1.8	3668x	4853x	1125x	714x	5178x	6x	>10000x
伊布替尼	1.5	4x	17x	17x	4x	3x	5x	21x

BTK抑制剂	选择性 (IC50 倍数)		
	EGFR	ITK	TEC
EVER001	714x	5178x	6.6x
伊布替尼	4x	3x	5x
泽布替尼	8.7x	187x	6.7x
PRN1008	400x	338x	0.6x
阿卡替尼	>200x	>200x	18x

EVER001对激酶的抑制作用表现出高度选择性，尤其针对 EGFR、ITK 和 TEC 激酶家族。这些激酶通常被认为与不良安全反应相关。

BTK抑制剂靶向针对膜性肾病发病机制中的多个关键节点

- BTK抑制剂靶向于B细胞信号通路，抑制B细胞的成熟和增殖，并防止其分化为产生自身抗体的浆细胞。
- BTK抑制剂还对B细胞以外的多种免疫细胞具有广泛的免疫调节作用，这与抗CD20抗体等B细胞清除疗法不同。
- 不同于抗CD20抗体，BTK抑制剂的口服剂型能使B细胞功能在停止治疗后更快速地恢复。



EVER001: 1b/2a期临床概念验证试验正在进行中

抗PLA2R自身抗体阳性的原发性膜性肾病患者1b/2a期研究

- 数据截止日期: 2024年9月13日
- 总共31名患者入组了本研究
- 队列1中11名受试者完成了36周的治疗, 队列2中的7名受试者完成了24周的治疗。



符合条件的患者为成年人, 经过活检确诊为原发性膜性肾病 (pMN), 抗-PLA2R自身抗体水平 > 20 RU/mL, 且24小时尿蛋白 > 3.5g

主要终点

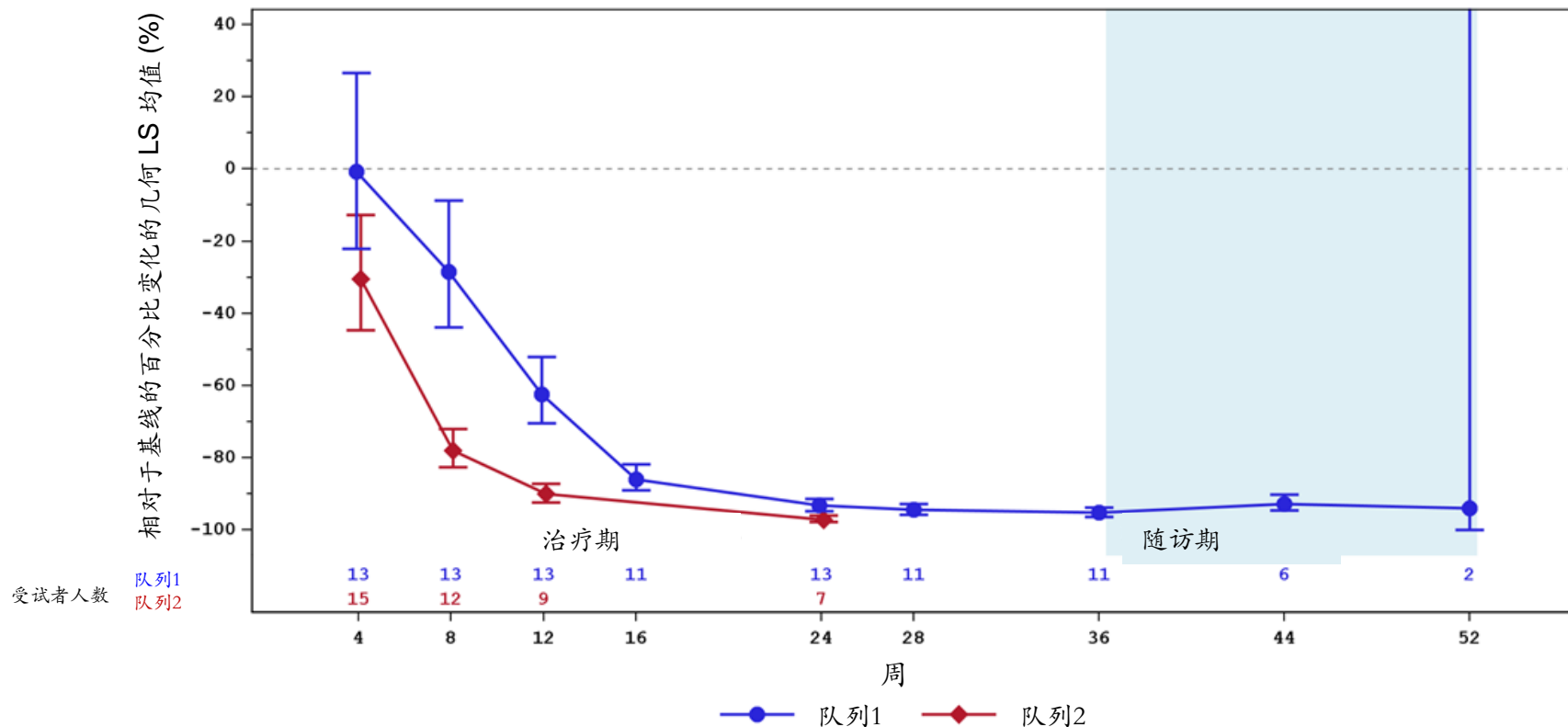
- 安全性和耐受性

次要终点

- 24小时蛋白尿、抗PLA2R自身抗体水平、UPCR和eGFR对比基线的百分比变化
- 24小时蛋白尿完全或部分缓解比例
- 抗PLA2R自身抗体缓解比例

两个队列抗-PLA2R自身抗体水平下降接近100%

抗-PLA2R对比基线百分比变化



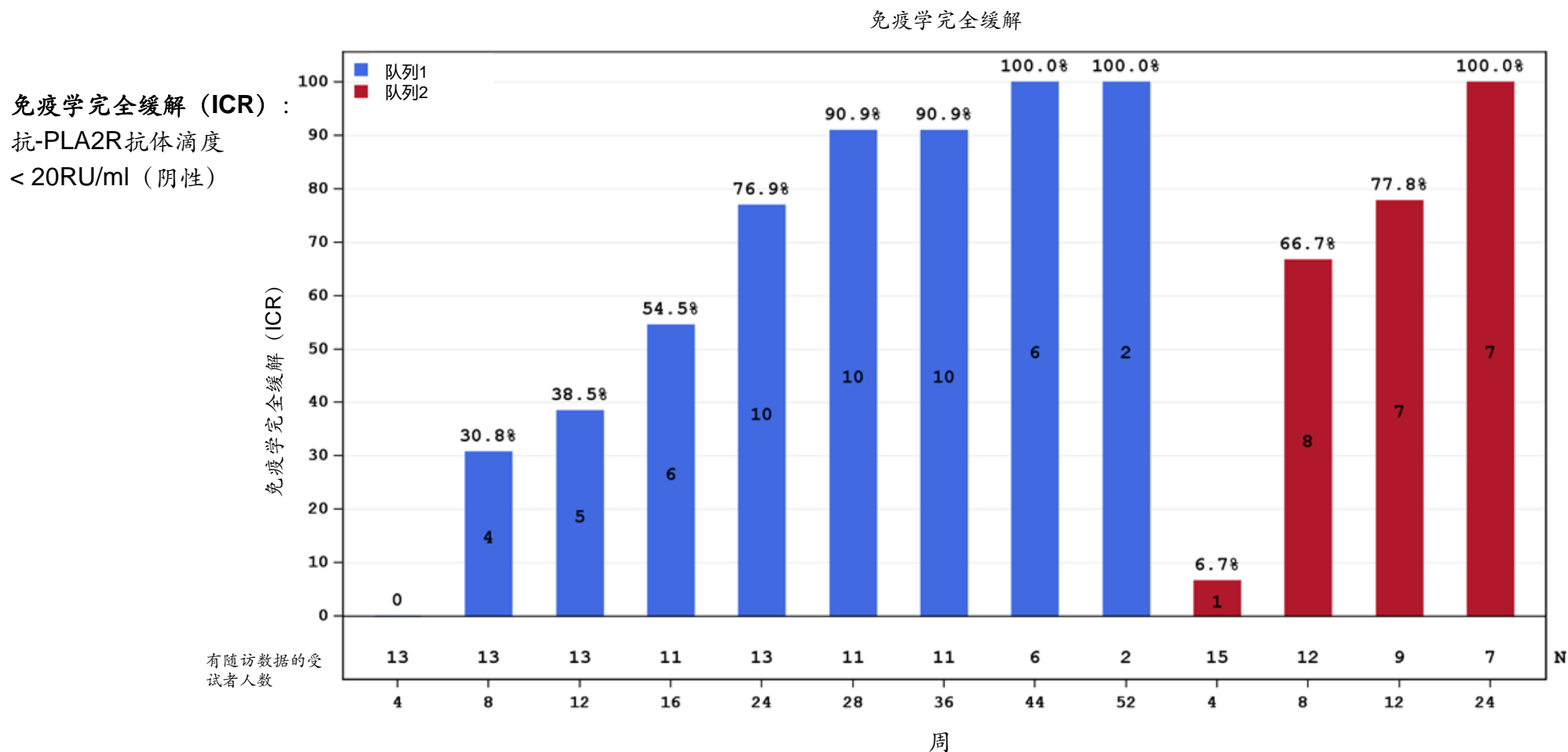
- 截至数据截止日期，EVER001在两个队列中均实现了接近100%的抗-PLA2R自身抗体水平下降。在队列1中，抗-PLA2R自身抗体水平的降低在停药后的随访期内持续维持长达至52周
- 在队列1中，抗-PLA2R自身抗体水平在第24周时观察到超过90%的下降；在队列2中，第12周时已观察到超过90%的下降。

注释:

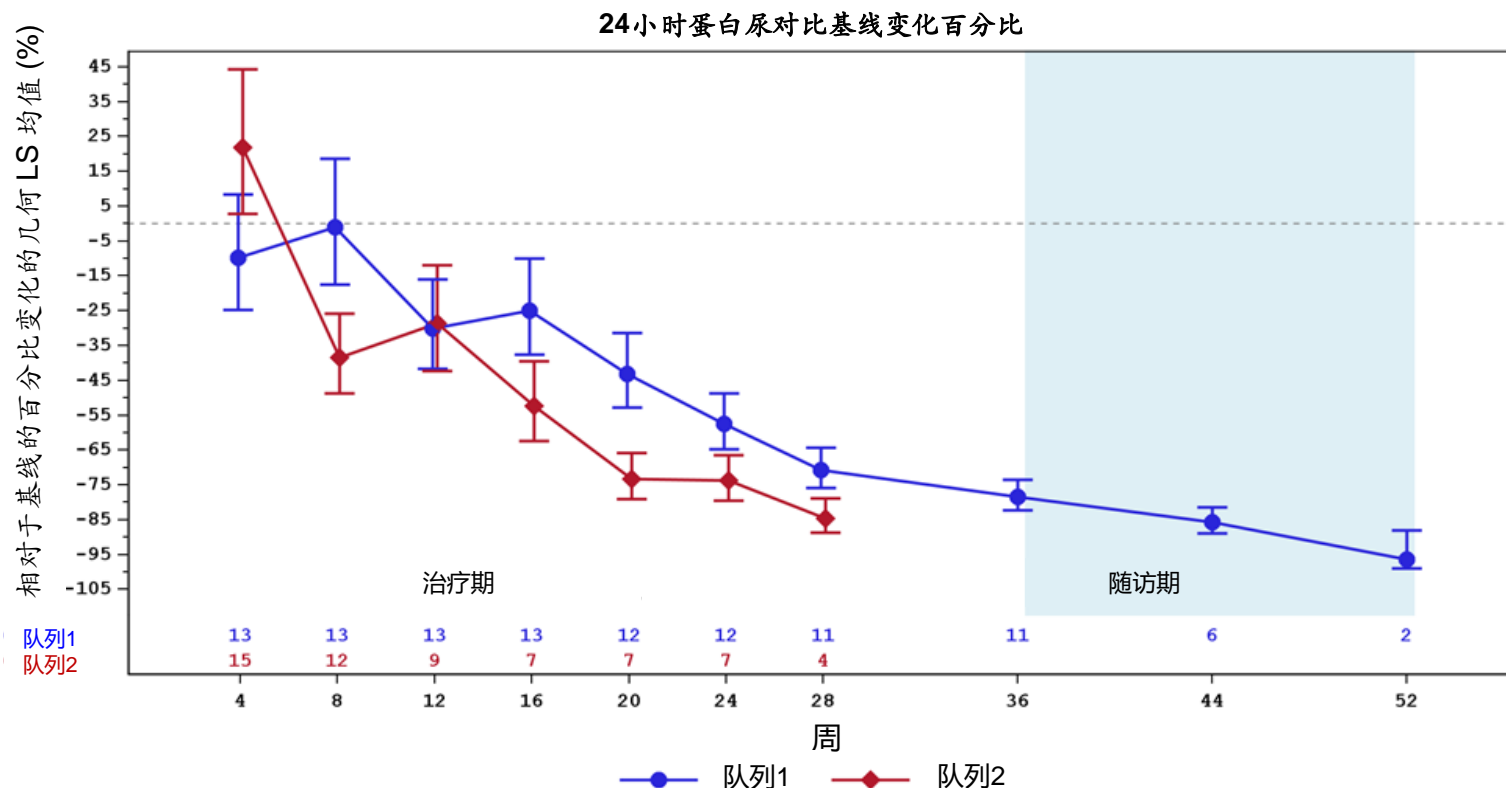
1. 免疫学完全缓解 (ICR) : 抗PLA2R滴度 < 20RU/ml (阴性)。
2. 基线抗PLA2R自身抗体滴度中位数为85.4 RU/mL。

大多数受试者早在8至16周即实现免疫学完全缓解 (ICR)

- 观察到的免疫学完全缓解在两个队列中均随着治疗有所增加。最早在第4至8周时，便观察到免疫学完全缓解。
- 在队列1中，11名受试者中有6名 (54.5%) 在第16周出现免疫学完全缓解，到第28周时免疫学完全缓解高达90.9% (10/11)
- 在队列2中，12名受试者中有8名 (66.7%) 在第8周出现免疫学完全缓解，到第24周时免疫学完全缓解增加至100% (7/7)



治疗期间蛋白尿显著下降，并于停药随访期持续下降至52周



- 在治疗期间，两个队列的24小时蛋白尿均有所下降，并且在队列1的停药随访期内，蛋白尿下降趋势进一步持续至52周
- 队列2在第16周就已观察到超过50%的减少
- 队列1在第36周的24小时蛋白尿相较基线的百分比下降为78.3%，队列2在第24周的变化为73.8%

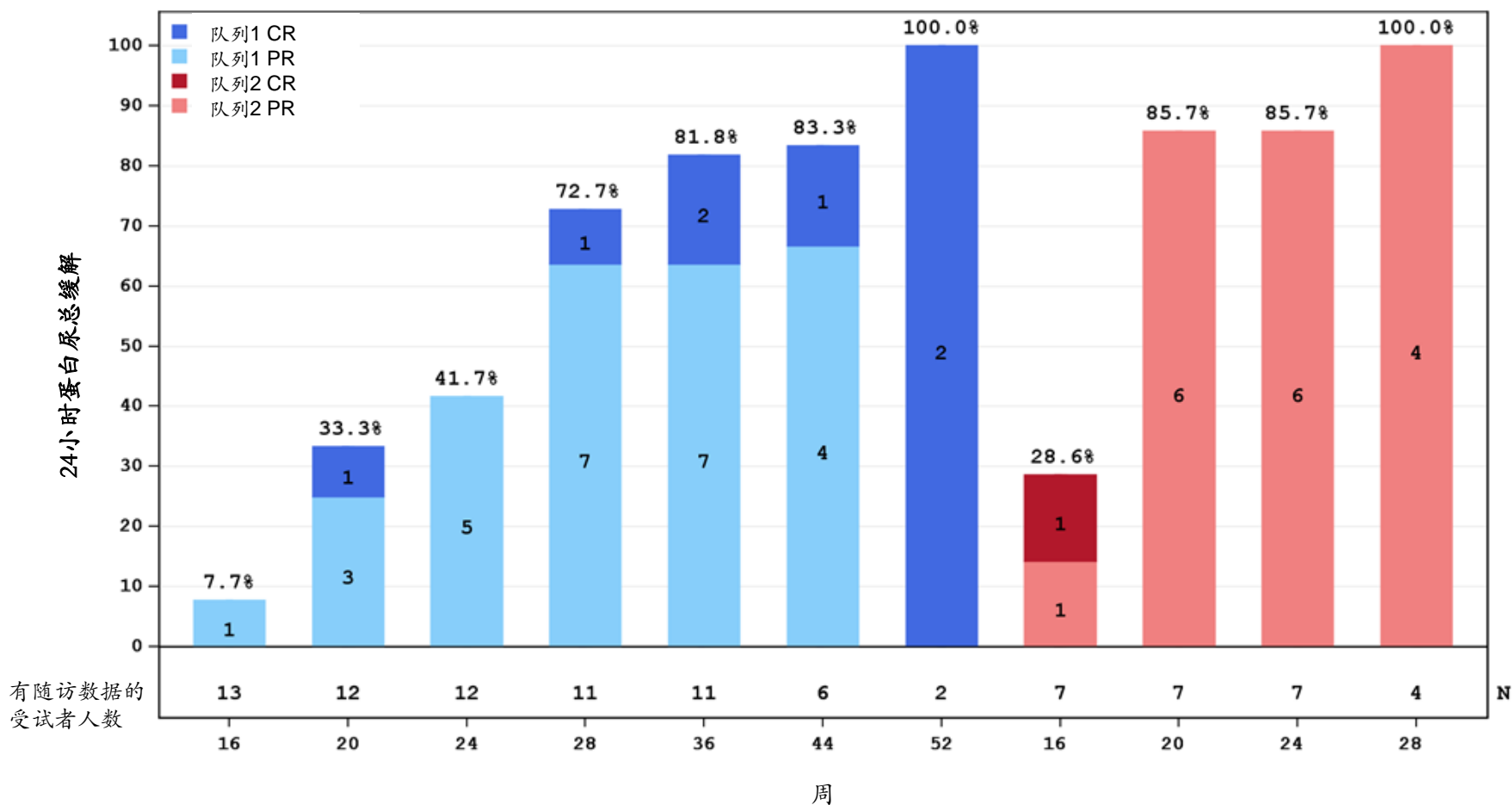
注释:

- 24小时蛋白尿完全缓解: 24小时蛋白尿<0.3g/24小时;
- 24小时蛋白尿部分缓解: 24小时蛋白尿<3.5g/24小时, 但≥0.3g/24小时, 并且减少超过50%, 无论基线时的eGFR或血清白蛋白水平如何。
- 基线时抗PLA2R抗体滴度中位数为85.4 RU/mL

大多数受试者24至28周内可实现蛋白尿缓解

- 在队列1中，第28周时72.7%的受试者实现了蛋白尿缓解，其中1名受试者（9.1%）实现了完全缓解（CR）；到第36周时，81.8%的受试者出现蛋白尿缓解，2名受试者（18.2%）实现了完全缓解；蛋白尿缓解的中位时间为19.7周
- 在队列2中，85.7%的受试者早在第20周时实现了蛋白尿部分缓解（PR）；用药至28周的4例患者实现了100%的蛋白尿部分缓解。蛋白尿缓解的中位时间为16.1周。

24小时蛋白尿总缓解 (CR and PR)

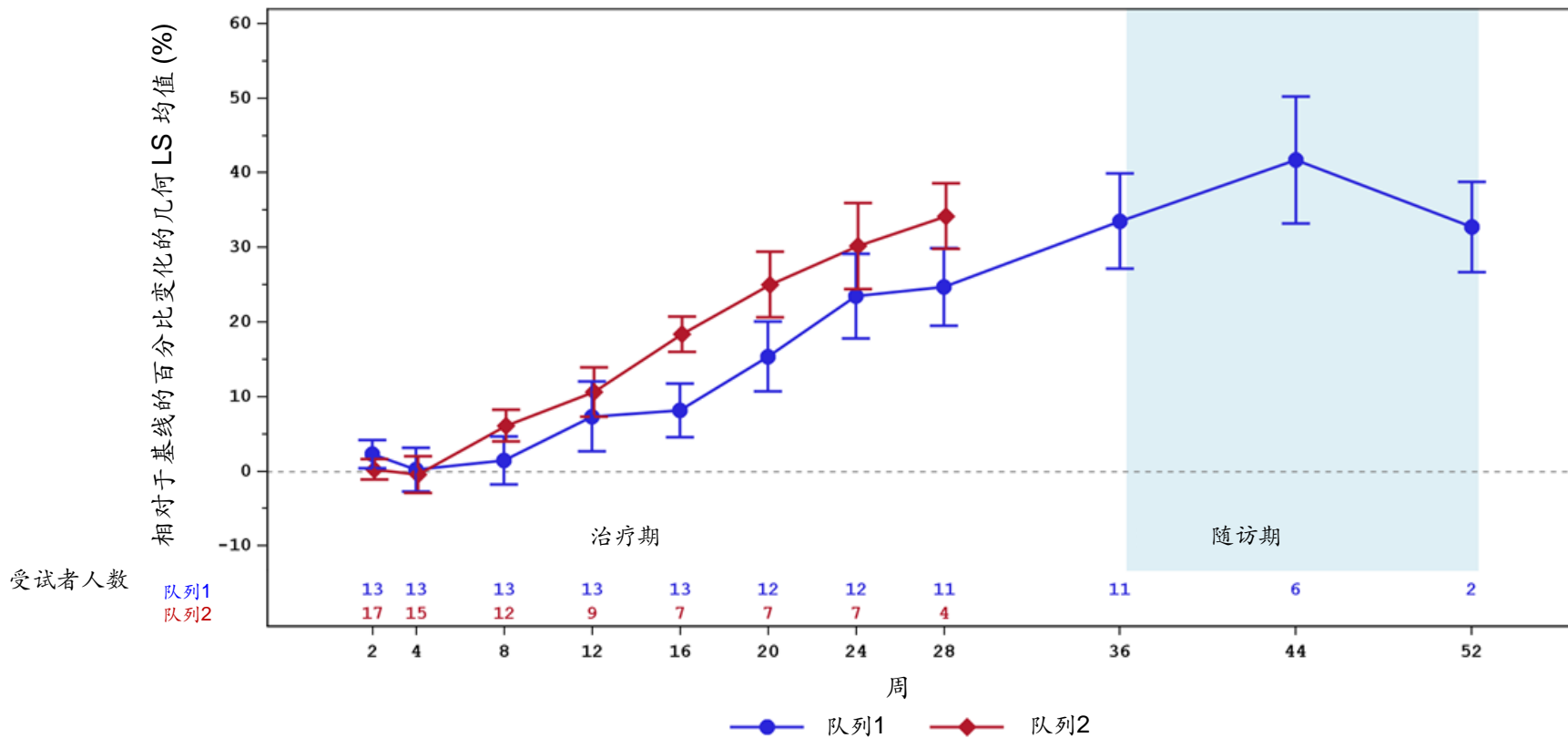


24小时蛋白尿完全缓解（CR）：24小时蛋白尿 < 0.3 g/24小时。

24小时蛋白尿部分缓解（PR）：24小时蛋白尿 < 3.5 g/24小时，但 ≥ 0.3 g/24小时，且减少幅度 > 50%，与eGFR或基线血清白蛋白水平无关。

血清白蛋白增加至正常范围或接近正常范围

血清白蛋白对比基线变化百分比



- 随着24小时蛋白尿的减少，于第36周和第24周，队列1和队列2的血清白蛋白分别增加了33.6%和30.2%
- 队列1在第36周恢复至正常范围。队列2在第24周接近正常范围
- 至数据截止日期，eGFR保持稳定

备注：

1. 基线血清白蛋白中位数为31.2 g/L。

EVER001可诱导早发且高比例的免疫学和临床应答

✓ 免疫学应答

- 队列1到第36周时免疫学完全缓解高达90.9% (10/11)
- 队列2到第24周时免疫学完全缓解高达100% (7/7)
- 在数据截止日期，两组的抗-PLA2R自身抗体减少都接近100%

✓ 临床疗效

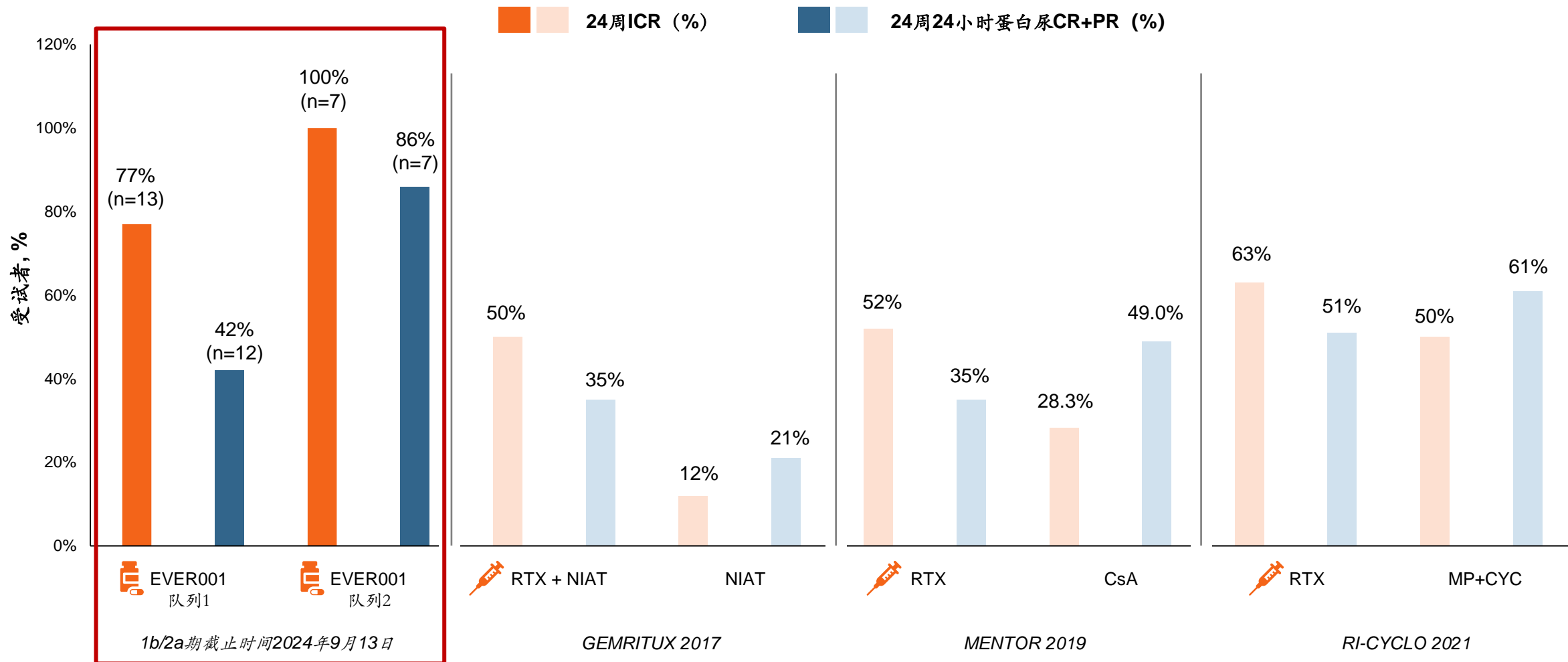
- 队列1到第36周时，蛋白尿缓解率高达81.8%
- 队列2到第24周时，蛋白尿缓解率高达85.7%
- 血清白蛋白于队列1在第36周恢复至正常范围；队列2在第24周接近正常范围

EVER001两个剂量组的治疗均安全耐受

- ✓ 58%受试者发生与治疗相关的不良事件（AEs）。但大多数为1级或2级，且为短暂性的
- ✓ 未观察到BTK抑制剂典型的具有临床意义的不良事件，如中性粒细胞减少、出血、心律失常


1b/2a期临床试验数据与历史数据的对比

临床有效率数据*



*注释：该分析是对基线特征存在潜在差异的独立研究结果的汇总。进行交叉试验数据对比存在固有的风险。

CR: 24小时蛋白尿完全缓解; PR: 24小时蛋白尿部分缓解; RTX: 利妥昔单抗; NIAT: 非免疫抑制性抗蛋白尿治疗; CsA: 环孢素; MP: 甲基强的松龙; CYC: 环磷酰胺
 来源: N Engl J Med. 2019 Jul 4;381(1):36-46.; J Am Soc Nephrol. 2017 Jan;28(1):348-358.; J Am Soc Nephrol. 2021 Apr;32(4):972-982.



Q&A