

香港交易及結算所有限公司及香港聯合交易所有限公司對本公告的內容概不負責，對其準確性或完整性亦不發表任何聲明，並明確表示，概不對因本公告全部或任何部分內容而產生或因倚賴該等內容而引致的任何損失承擔任何責任。

Innovent

信達生物製藥

INNOVENT BIOLOGICS, INC.

(於開曼群島註冊成立的有限公司)

(股份代號：1801)

自願公告

國家藥品監督管理局批准達伯舒® (信迪利單抗注射液) 聯合貝伐珠單抗及化療用於經EGFR-TKI治療失敗的EGFR陽性非鱗狀非小細胞肺癌患者的治療

本公告由信達生物製藥(「本公司」，連同其附屬公司統稱「本集團」)自願作出，以告知本公司股東及潛在投資者本集團最新業務更新。

本公司董事會(「董事會」)欣然宣佈，國家藥品監督管理局(「NMPA」)已經正式批准創新藥物PD-1抑制劑達伯舒®(信迪利單抗注射液)聯合貝伐珠單抗、培美曲塞和順鉑，用於經表皮生長因子受體酪氨酸激酶抑制劑(「EGFR-TKI」)治療失敗的EGFR基因突變陽性的局部晚期或轉移性非鱗狀非小細胞肺癌(「NSCLC」)患者的治療。達伯舒®(信迪利單抗注射液)成為全球首個獲批用於經EGFR-TKI治療失敗的EGFR陽性非鱗狀非小細胞肺癌的PD-1抑制劑，實現了EGFR陽性非鱗狀非小細胞肺癌在免疫治療領域的「零突破」。

截至目前，達伯舒®(信迪利單抗注射液)已獲批七項適應症，其中前六項已納入國家醫保目錄，令達伯舒®(信迪利單抗注射液)成為唯一將五大高發實體瘤(非鱗狀NSCLC、鱗狀NSCLC、肝癌、胃癌、食管癌)一線治療均納入國家醫保目錄的PD-1抑制劑，同時也是胃癌領域首個且唯一納入國家醫保目錄的免疫治療藥物。達攸同®(貝伐珠單抗注射液)也同時獲批了第八項適應症。

此次新適應症的獲批主要基於一項隨機、雙盲、多中心、前瞻性III期臨床研究(ORIENT-31, NCT03802240)——信迪利單抗±貝伐珠單抗聯合培美曲塞和順鉑，治療經EGFR-TKI治療失敗的EGFR突變的局部晚期或轉移性非鱗狀NSCLC的分析結果。

截至2022年03月31日第二次期中分析，在意向治療（「ITT」）人群中，基於獨立影像評估委員會（「IRRC」）評估，信迪利單抗（達伯舒®）+貝伐珠單抗（達攸同®）聯合化療組（以下簡稱：雙達聯合化療組）較標準化療組在中位無進展生存（「mPFS」）方面獲得顯著且具有臨床意義的延長（7.2月 vs 4.3月，HR=0.51；P<0.0001）。在次要終點客觀緩解率（「ORR」）和緩解持續時間（「DOR」）上，雙達聯合化療組較化療組均有提高，與主要終點獲益結論一致。截至2022年07月04日生存分析，化療組允許進展後交叉治療延長了化療組總生存期（「OS」）。與之相比，雙達聯合化療方案顯示一定生存獲益趨勢，OS：21.1個月 vs 19.2個月，HR=0.98。調整交叉治療影響後，OS HR在0.79~0.84之間。雙達聯合化療在生活品質（QLQ-C30評分）延緩至惡化時間上亦顯示出臨床獲益。安全性特徵與既往報導的信迪利單抗、貝伐珠單抗相關臨床研究結果一致，無新的安全性信號。

ORIENT-31的第一次期中分析結果已於2022年7月28日發表於《柳葉刀·腫瘤學》(The Lancet Oncology)ⁱ。第二次期中分析結果已於2023年5月5日發表於《柳葉刀·呼吸病學》(The Lancet Respiratory Medicine)ⁱⁱ。

肺癌是全球死亡率最高的惡性腫瘤，其發病率位居全球惡性腫瘤發病率的第二位ⁱⁱⁱ。在所有肺癌中NSCLC大約佔80%至85%，約70%的NSCLC患者在診斷時已是不適於手術切除的局部晚期或轉移性疾病。中國NSCLC患者中約70%為非鱗狀NSCLC，與西方人群顯著不同，中國約一半非鱗狀NSCLC患者具有EGFR突變。儘管可從EGFR-TKI治療中獲益，但是，目前EGFR-TKI治療進展後選擇十分有限、療效不令人滿意，臨床上迫切需要新的治療選擇^{iv}。

ⁱ Lu S, Wu L, Jian H, et al. Sintilimab plus bevacizumab biosimilar IBI305 and chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): first interim results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;S1470-2045(22)00382-5. doi:10.1016/S1470-2045(22)00382-5.

ⁱⁱ Lu S, Lin, Wu, et al. Sintilimab plus chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer with disease progression after EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy (ORIENT-31): second interim analysis from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* May 5, 2023. doi:10.1016/S2213-2600(23)00135-2.

ⁱⁱⁱ Zheng R, Zhang S, Wang S, et al. Lung cancer incidence and mortality in China: updated statistics and an overview of temporal trends from 2000 to 2016[J]. *Journal of the National Cancer Center*, 2022.

^{iv} Chen P, Liu Y, Wen Y, et al. Non-small cell lung cancer in China[J]. *Cancer Communications*, 2022, 42(10): 937-970.

ORIENT-31研究是全球首個證實PD-1抑制劑±貝伐珠單抗聯合化療能夠顯著延長EGFR-TKI治療失敗的EGFR突變非鱗狀NSCLC人群PFS的前瞻性、隨機、雙盲III期研究，具有劃時代意義。與標準含鉑化療相比，達伯舒®(信迪利單抗注射液)和貝伐珠單抗聯合化療提高了患者的ORR和DOR，在顯示生存獲益趨勢的同時，生活品質有一定程度的獲益。此次適應症獲批為中國EGFR-TKI治療失敗的NSCLC患者帶來全新治療選擇，改變現有治療標準。本公司相信該適應症的獲批將進一步鞏固達伯舒®(信迪利單抗注射液)在中國PD-(L)1市場的領先地位，為更多患者帶來安全有效的治療選擇。

關於ORIENT-31研究

ORIENT-31研究是一項比較達伯舒®(信迪利單抗注射液)聯合或不聯合貝伐珠單抗以及化療(培美曲塞和順鉑)用於經EGFR-TKI治療進展的EGFR突變的局部晚期或轉移性非鱗狀非小細胞肺癌患者的有效性和安全性的隨機、雙盲、多中心III期臨床研究(ClinicalTrials.gov, NCT03802240)。主要研究終點為IRRC根據RECIST v1.1標準評估的PFS，次要研究終點包括OS、研究者根據RECIST v1.1標準評估的PFS、ORR和安全性等。

關於信迪利單抗

信迪利單抗，中國商品名為達伯舒®(信迪利單抗注射液)，是信達生物製藥和禮來製藥共同合作研發的具有國際品質的創新PD-1抑制劑藥物。信迪利單抗是一種人類免疫球蛋白G4(IgG4)單克隆抗體，能特異性結合T細胞表面的PD-1分子，從而阻斷導致腫瘤免疫耐受的PD-1/程式性死亡受體配體1(Programmed Death-Ligand 1, PD-L1)通路，重新啟動淋巴細胞的抗腫瘤活性，從而達到治療腫瘤的目的^v。目前有超過二十多個臨床研究(其中10多項是註冊臨床試驗)正在進行，以評估信迪利單抗在各類實體腫瘤和血液腫瘤上的抗腫瘤作用。

信迪利單抗已在中國獲批七項適應症，其中前六項已納入國家醫保目錄，協定期內醫保目錄描述的限定支付範圍包括：

- 不可切除的局部晚期、復發或轉移性食管鱗癌的一線治療；
- 不可切除的局部晚期、復發或轉移性胃及胃食管交界處腺癌的一線治療；
- EGFR基因突變陰性和間變性淋巴瘤激酶(ALK)陰性、不可手術切除的局部晚期或轉移性非鱗狀NSCLC患者的一線治療；
- 不可手術切除的局部晚期或轉移性鱗狀NSCLC的一線治療；
- 既往未接受過系統治療的不可切除或轉移性肝細胞癌的一線治療；及

^v Wang J, Fei K, Jing H, et al. Durable blockade of PD-1 signaling links preclinical efficacy of sintilimab to its clinical benefit. *mAbs* 2019;11(8): 1443-1451.

- 至少經過二線系統化療的復發或難治性經典型霍奇金淋巴瘤的治療。

另外，信迪利單抗已獲批聯合貝伐珠單抗、培美曲塞和順鉑，用於經EGFR-TKI治療失敗的EGFR基因突變陽性的局部晚期或轉移性非鱗狀NSCLC患者的治療。

信迪利單抗另有兩項臨床試驗達到研究終點，包括：

- 單藥用於晚期／轉移性食管鱗癌二線治療的二期臨床研究；及
- 單藥用於含鉑化療失敗的晚期鱗狀NSCLC二線治療的三期臨床研究。

關於達攸同®

達攸同®為貝伐珠單抗注射液，又名重組抗血管內皮生長因子(「**VEGF**」)人源化單克隆抗體注射液。VEGF是一種血管生成過程中重要的因數，在多數人類腫瘤內皮細胞中過度病理表達。抗VEGF抗體，可以高親和力地選擇性結合VEGF，通過阻斷VEGF與其血管內皮細胞表面上的受體結合，阻斷PI3K-Akt/PKB和Ras-Raf-MEK-ERK等信號通路的傳導，從而抑制血管內皮細胞的生長、增殖、遷移以及血管新生，降低血管滲透性，阻斷腫瘤組織的血液供應，抑制腫瘤細胞的增殖和轉移，誘導腫瘤細胞凋亡，從而達到抗腫瘤的治療效果^{vi}。在中國，達攸同®已獲批用於治療包括晚期NSCLC、轉移性結直腸癌、成人復發性膠質母細胞瘤、肝細胞癌、卵巢癌和宮頸癌在內的八項適應症，其中七項已納入國家醫保目錄。

承董事會命
信達生物製藥
主席兼執行董事
俞德超博士

中國，香港，2023年5月9日

於本公告刊發日期，董事會包括主席兼執行董事俞德超博士及執行董事奚浩先生；及獨立非執行董事Charles Leland Cooney博士、許懿尹女士、陳凱先博士及Gary Zieziula先生。

^{vi} International Journal of Nanomedicine 2019:14 7643-7663