

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抗PCSK9單抗信必樂®(托萊西單抗注射液) 用於治療原發性高膽固醇血症和混合型血脂異常的成人患者

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」)已經正式批准信必樂®(托萊西單抗注射液，抗前蛋白轉化酶枯草溶菌素9(「PCSK9」)單克隆抗體)的新藥上市申請(「NDA」)，用於治療原發性高膽固醇血症(包括雜合子型家族性和非家族性高膽固醇血症)和混合型血脂異常的成人患者。作為中國首個獲批的本土自主研發PCSK9抑制劑，信必樂®(托萊西單抗注射液)是本公司佈局心血管疾病領域的首款產品，也是本公司第十款商業化產品。

信必樂®(托萊西單抗注射液)是本公司自主研發的IgG2全人源單克隆抗體，能特异性結合PCSK9分子，通過減少PCSK9介導的低密度脂蛋白受體(「LDLR」)內吞來增加LDLR水準，繼而增加低密度脂蛋白膽固醇(「LDL-C」)清除，降低LDL-C水準。

此次NDA獲批主要是基於三項III期註冊臨床試驗(CREDIT-1、CREDIT-2和CREDIT-4)的結果。信必樂®(托萊西單抗注射液)獲批的給藥方案包括150mg Q2W、450mg Q4W和600mg Q6W，在III期註冊臨床試驗中觀察到能有效降低LDL-C、總膽固醇(「TC」)、非高密度脂蛋白膽固醇(「non-HDL-C」)、載脂蛋白B(「ApoB」)和脂蛋白a(「Lp(a)」)水準；多樣的治療方案也將給醫生和患者提供更多個性化的選擇。

心血管疾病是威脅人類安全的頭號殺手。在中國，心血管疾病流行情況持續升高，以動脈粥樣硬化性心血管疾病（「ASCVD」）為主的心血管疾病更是高居中國城鄉居民死因第一位，死因構成貢獻高達40%以上。而在心血管疾病的諸多高危因素中，血脂異常是最常見和最危險的因素之一。尤其LDL-C水準升高被認為是驅動ASCVD發生和進展的主要因素。儘管目前臨床上已有多種降脂藥物，但中國患者血脂整體達標情況並不盡如人意。

信必樂®（托萊西單抗注射液）是首個獲批的中國原研全人源抗PCSK9單克隆抗體，在多個註冊III期研究中展現出顯著降低LDL-C水準，並具有良好的安全性特徵。托萊西單抗的臨床開發凝聚了國內多位心血管領域專家的心血，以及監管機構對其療效和安全性的認可，也證明了本公司在心血管藥物開發和臨床開發領域的實力。與其他已獲批的PCSK9單抗相比，信必樂®（托萊西單抗注射液）有更長給藥間隔的優勢，同時觀察到Lp(a)的明顯下降。信必樂®（托萊西單抗注射液）的獲批標誌本公司在心血管及代謝(CVM)領域的前瞻佈局開始進入收穫期，本公司相信其將為中國血脂臨床管理帶來了全新治療選擇。

關於信必樂®（托萊西單抗注射液）

信必樂®（托萊西單抗注射液）是本公司自主研發的創新生物藥，IgG2全人源單克隆抗體，能特異性結合PCSK9分子，通過減少PCSK9介導的LDLR內吞來增加LDLR水準，繼而增加LDL-C清除，降低LDL-C水準。

信必樂®（托萊西單抗注射液）在中國獲批適應症為，在控制飲食的基礎上，與他汀類藥物、或者與他汀類藥物及其他降脂療法聯合用藥，用於在接受中等劑量或中等劑量以上他汀類藥物治療，仍無法達到低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)目標的原發性高膽固醇血症（包括雜合子型家族性和非家族性高膽固醇血症）和混合型血脂異常的成人患者，以降低低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、總膽固醇(TC)、載脂蛋白B(ApoB)水平。

關於CREDIT系列關鍵註冊性臨床研究

CREDIT-1研究是一項評估中國非家族性高膽固醇血症（高膽固醇血症合併高危／極高危心血管風險）患者應用托萊西單抗的療效和安全性的隨機、雙盲、安慰劑對照的III期臨床研究(ClinicalTrials.gov, NCT04289285)。第48週時，托萊西單抗450mg Q4W組和600mg Q6W組的LDL-C水準較基線的平均百分比變化與相應安慰劑組的差值分別為-65.04% (97.5% CI：-70.22%，-59.86%)，-57.31% (97.5% CI：-63.95%，-50.68%)，P值均<0.0001。兩組LDL-C水準較基線下降50%及以上的患者比例分別為87.8%和71.8%，相應的安慰劑組分別為1.0%和2.0%，與相應安慰劑組相比的P值均<0.0001。

CREDIT-2研究是一項評估中國雜合子型家族性高膽固醇血症受試者應用托萊西單抗的療效和安全性的隨機、雙盲、安慰劑對照III期臨床研究(ClinicalTrials.gov, NCT04179669)。第12週時，托萊西單抗150mg Q2W組和450mg Q4W組的LDL-C水準較基線的平均百分比變化與相應安慰劑組的差值分別為-57.37% (97.5% CI: -69.21%, -45.54%) 和-61.90% (97.5% CI: -73.40%, -50.41%)，P值均<0.0001。兩組LDL-C水準較基線下降50%及以上的患者比例分別為59.6%和75.0%，相應的安慰劑組均為0，與相應安慰劑組相比的P值均<0.0001。

CREDIT-4研究是一項評估中國高膽固醇血症(包含非家族性高膽固醇血症和雜合子型家族性高膽固醇血症)患者應用托萊西單抗的療效和安全性的隨機、雙盲、安慰劑對照的III期臨床研究(ClinicalTrials.gov, NCT04709536)。第12週時，托萊西單抗450mg Q4W組的LDL-C水準較基線的平均百分比變化與安慰劑組的差值為-63.02% (97.5% CI: -66.48%, -59.56%)，P值<0.0001。LDL-C水準較基線下降50%及以上的患者比例為90.5%，安慰劑組為2.0%，與安慰劑組相比的P值<0.0001。

在以上3項研究中，均觀察到TC、non-HDL-C、載脂蛋白B和脂蛋白a水準較基線具有臨床意義和統計學顯著性的下降。

一項納入1091例接受託萊西單抗治療的原發性高膽固醇血症患者的安全性匯總分析結果表明，托萊西單抗雙盲治療階段的不良反應包括上呼吸道感染(9.6%)、尿路感染(7.3%)、注射部位反應(5.7%)、關節痛(3.1%)、背痛(2.2%)和鼻咽炎(2.0%)。

托萊西單抗的療效和安全性也得到了學術界的認可。CREDIT-1研究的主要結果以大會壁報的形式發表於2022年美國心臟協會年會(AHA)ⁱ，研究論文近期將會在同行評議的學術期刊發表。CREDIT-2研究的主要結果以大會壁報的形式發表於2022年美國心臟病學會年會(ACC)ⁱⁱ，研究論文發表於BMC Medicineⁱⁱⁱ。CREDIT-4研究論文已於2023年7月線上發表於JACC: Asia^{iv}。

參考文獻

- i Huo Y, Li Y, Zhang P, et al. Efficacy and Safety of Tafolecimab in Chinese Patients With Non-Familial Hypercholesterolemia (CREDIT-1): A 48-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *Circulation*. 2022;146(Suppl_1):10111.
- ii Zhou Y, Chai M, He Y, et al. Efficacy and Safety of Tafolecimab in Chinese Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (CREDIT-2): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *ACC*. 2022;1188-005/5.
- iii Chai M, He Y, Zhao W, et al. Efficacy and safety of tafolecimab in Chinese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CREDIT-2). *BMC Med*. 2023;21(1):77. Published 2023 Feb 28.
- iv Qi L, Liu D, Qu Y, et al. Tafolecimab in Chinese Patients With Hypercholesterolemia (CREDIT-4). *JACC: Asia*. 2023

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8月16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。