(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2022 年 9 月 15 日 (15.09.2022)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2022/188832 A1

(51) 国际专利分类号:
C07K 16/46 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/080107

(22) 国际申请日: 2022 年 3 月 10 日 (10.03.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110270652.7 2021年3月12日 (12.03.2021) CN

(71) 申请人: 中山康方生物医药有限公司 (AKESO BIOPHARMA, INC.) [CN/CN]; 中国广东省中山市火炬开发区神农路6号, Guangdong 528437 (CN)。

(72) 发明人: 王忠民 (WANG, Zhongmin); 中国广东省中山市火炬开发区神农路6号, Guangdong 528437 (CN)。 李百勇 (LI, Baiyong); 中国广东省中山市火炬开发区神农路6号, Guangdong 528437 (CN)。 夏瑜 (XIA, Yu); 中国广东省中山市火炬开发区神农路6号, Guangdong 528437 (CN)。

(74) 代理人: 中国贸促会专利商标事务所有限公司 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市复兴门内大街158号远洋大厦F10层, Beijing 100031 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL COMBINATION CONTAINING ANTI-PD-1-ANTI-VEGFA BISPECIFIC ANTIBODY, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 含有抗PD-1-抗VEGFA双特异性抗体的药物组合及其用途

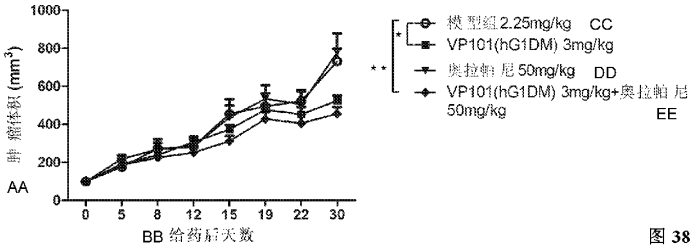


图 38

AA Tumor volume
BB Number of days post administration
CC Model group 2.25 mg/kg
DD Olaparib 50 mg/kg
EE VP101(hG1DM) 3 mg/kg + olaparib 50 mg/kg

(57) **Abstract:** The present invention relates to the field of tumor treatment and immunology biology. Provided are a pharmaceutical combination containing an anti-PD-1-anti-VEGFA bispecific antibody, and the use thereof. Specifically, the pharmaceutical combination comprises at least one bispecific antibody and at least one PARP inhibitor, wherein the bispecific antibody comprises a first protein functional region for targeting PD-1 and a second protein functional region for targeting VEGFA; and according to the EU numbering system, the heavy chain constant region of an immunoglobulin contained in the bispecific antibody is mutated at two sites, i.e. site 234 and site 235, and after mutation, the affinity constant of the bispecific antibody to FcγRI, FcγRIIa, FcγRIIIa and/or C1q is reduced compared with the affinity constant of the bispecific antibody thereto before mutation. The combined administration of the PARPi and the bispecific antibody has a significantly better therapeutic effect on tumors than the individual use of the PARPi or the bispecific antibody; and the present invention has good application prospects.

WO 2022/188832 A1

[见续页]

NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
— 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

(57) 摘要: 涉及肿瘤治疗和免疫学生物学领域，提供了一种含有抗PD-1-抗VEGFA双特异性抗体的药物组合及其用途。具体地，所述的药物组合包括至少一种双特异性抗体，以及至少一种PARP抑制剂，其中，所述双特异性抗体包括：靶向PD-1的第一蛋白功能区，和靶向VEGFA的第二蛋白功能区，其中，按照EU编号系统，所述双特异性抗体中包含的免疫球蛋白的重链恒定区在234和235位点的2个位点发生突变，并且突变后，双特异性抗体与FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIIa和/或C1q的亲和力常数相比突变前降低。PARPi和所述双特异性抗体联合给药对肿瘤的治疗效果显著优于单用PARPi或双特异性抗体，具有良好的应用前景。