



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3370770 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2021.04.12

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.01.20

(86) European Application Nr. 16862791.7

(86) European Filing Date 2016.11.01

(87) The European Application's Publication Date 2018.09.12

(30) Priority 2015.11.03, US, 201562250016 P

(84) Designated Contracting States: AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR

Designated Extension States: BA ; ME

Designated Validation States: MA ; MD

(73) Proprietor Janssen Biotech, Inc., 800/850 Ridgeview Drive, Horsham, PA 19044, USA

(72) Inventor JANSSON, Richard, 3041 Ursulas Way, Doylestown, Pennsylvania 18902, USA
KUMAR, Vineet, 1400 McKean Raod, Spring House, Pennsylvania 19477, USA

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvveien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **SUBCUTANEOUS FORMULATIONS OF ANTI-CD38 ANTIBODIES AND THEIR USES**

(56) References Cited: WO-A1-2016/209921, US-A1- 2015 231 235, WO-A1-2016/187546, WO-A2-2009/128917, US-A1- 2015 118 251
ARTHUR.: "Innovations in subcutaneous infusions.", J Infus Nurs., vol. 38, no. 3, June 2015 (2015-06), pages 179-87, XP009510495,

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Farmasøytisk sammensetning omfattende et anti-CD38 antistoff og en hyaluronidase, hvor:
 - a) antistoffet omfatter en tungkjede variabel region (VH) av SEQ ID NO: 4 og en lettkjede variabel region (VL) av SEQ ID NO: 5 og
 - b) sammensetningen omfatter omkring 1.800 mg av anti-CD38 antistoffet og omkring 30.000 U av hyaluronidasen.

2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1:
 - a) ytterligere omfattende et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel og/eller
 - b) som er en fiksert kombinasjon eller en ikke-fiksert kombinasjon.

3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 eller krav 2, omfattende:
 - a) fra omkring 20 mg/ml til omkring 160 mg/ml av anti-CD38 antistoffet;
 - b) fra omkring 20 mg/ml til omkring 140 mg/ml av anti-CD38 antistoffet;
 - c) fra omkring 20 mg/ml til omkring 120 mg/ml av anti-CD38 antistoffet;
 - d) fra omkring 40 mg/ml til omkring 120 mg/ml av anti-CD38 antistoffet;
 - e) fra omkring 60 mg/ml til omkring 120 mg/ml av anti-CD38 antistoffet;
 - f) fra omkring 80 mg/ml til omkring 120 mg/ml av anti-CD38 antistoffet eller

g) fra omkring 100 mg/ml til omkring 120 mg/ml av anti-CD38 antistoffet.

4. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 3, omfattende

- 5
- a) omkring 20 mg/ml av anti-CD38 antistoffet;
 - b) omkring 100 mg/ml av anti-CD38 antistoffet eller
 - c) omkring 120 mg/ml av anti-CD38 antistoffet.

5. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 4, omfattende:

- 10
- a) fra omkring 500 U/ml til omkring 5.000 U/ml av hyaluronidasen;
 - b) fra omkring 1.000 U/ml til omkring 5.000 U/ml av hyaluronidasen;
 - c) fra omkring 2.000 U/ml til omkring 5.000 U/ml av hyaluronidasen;
 - d) fra omkring 500 U/ml til omkring 2.000 U/ml av hyaluronidasen eller
 - e) fra omkring 1.000 U/ml til omkring 2.000 U/ml av hyaluronidasen.

15 6. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 5, omfattende

- a) omkring 500 U/ml av hyaluronidasen;
- b) omkring 2.000 U/ml av hyaluronidasen eller
- c) omkring 5.000 U/ml av hyaluronidasen.

20 7. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 6, hvor anti-CD38 antistoffet omfatter en tungkjede av SEQ ID NO: 12 og en lett kjede av SEQ ID NO: 13.

8. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 7, omfattende:

a) fra omkring 20 mg/ml til omkring 120 mg/ml av anti-CD38 antistoffet omfattende VH av SEQ ID NO: 4 og VL av SEQ ID NO: 5 i omkring 25 mM eddiksyre, omkring 60 mM natriumklorid, omkring 140 mannitol og omkring 0,04% w/v polysorbat-20 (PS-20) ved pH omkring 5,5 og hyaluronidasen i 10 mM L-histidin, 130 mM NaCl, 10 mM L-metionin, 0,02% Polysorbat-80, pH 6,5 eller

b) omkring 20 mg/ml av anti-CD38 antistoffet omfattende VH av SEQ ID NO: 4 og VL av SEQ ID NO: 5 i omkring 25 mM eddiksyre, omkring 60 mM natriumklorid, omkring 140 mannitol og omkring 0,04% w/v polysorbat-20 (PS-20) ved pH omkring 5,5 og hyaluronidasen i 10 mM L-histidin, 130 mM NaCl, 10 mM L-metionin, 0,02% Polysorbat-80, pH 6,5;

eventuelt hvor hyaluronidasen er rHuPH20 (SEQ ID NO: 22), eventuelt som er en ikke-fiksert kombinasjon.

9. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 - 7, omfattende:

a) fra omkring 1 mg/ml til omkring 180 mg/ml av anti-CD38 antistoffet omfattende VH av SEQ ID NO: 4 og VL av SEQ ID NO: 5;

b) fra omkring 50 U/ml til omkring 5.000 U/ml av hyaluronidasen;

c) fra omkring 5 mM til omkring 50 mM histidin og

d) fra omkring 50 mM til omkring 400 mM sorbitol;

eventuelt:

i) ytterligere omfattende fra omkring 0,01% w/v til omkring 0,1% PS-20 og/eller fra omkring 0,1 mg/ml til omkring 2,5 mg/ml metionin eller

ii) omfattende fra omkring 100 mg/ml til omkring 120 mg/ml av anti-CD38 antistoffet omfattende VH av SEQ ID NO: 4 og VL av SEQ ID NO: 5; fra omkring 50 U/ml til omkring 5.000 U/ml av hyaluronidasen; omkring 10 mM histidin

og fra omkring 100 mM til omkring 300 mM sorbitol; eventuelt ytterligere omfattende fra omkring 0,01 % w/v til omkring 0,04 % w/v PS-20 og fra omkring 1 mg/ml til omkring 2 mg/ml metionin.

10. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kavene 1 – 7 eller 9, omfattende omkring 120 mg/ml av anti-CD38 antistoffet omfattende VH av SEQ ID NO: 4 og VL av SEQ ID NO: 5; omkring 2.000 U/ml av rHuPH20; omkring 10 mM histidin; omkring 300 mM sorbitol; omkring 0,04 % w/v PS-20 og omkring 1 mg/ml metionin, pH omkring 5,5.
11. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 10:
- a) hvor hyaluronidasen er rHuPH20 (SEQ ID NO: 22) og/eller
 - b) som er en enhetsdoseform.
12. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft i et individ,
- 15 hvor fremgangsmåten omfatter administrering av den farmasøytiske sammensetningen subkutant til individet og hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter et anti-CD38 antistoff og en hyaluronidase, hvor:
- a) antistoffet omfatter en tungkjede variabel region (VH) av SEQ ID NO: 4 og en lett kjede variabel region (VL) av SEQ ID NO: 5 og
 - b) sammensetningen omfatter omkring 1.800 mg av anti-CD38 antistoffet og omkring 30.000 U av hyaluronidasen.
13. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 12:
- a) hvor den farmasøytiske sammensetningen er en fiksert kombinasjon eller en ikke-fiksert kombinasjon;
 - b) hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter fra omkring 20 mg/ml til omkring 160 mg/ml, fra omkring 20 mg/ml til omkring 140 mg/ml, fra omkring 20 mg/ml til omkring 120 mg/ml, fra omkring 40 mg/ml til omkring 120 mg/ml, fra omkring 60 mg/ml til omkring 120 mg/ml, fra omkring 80 mg/ml til

omkring 120 mg/ml, fra omkring 100 mg/ml til omkring 120 mg/ml, omkring 20 mg/ml, omkring 100 mg/ml eller omkring 120 mg/ml av anti-CD38 antistoffet; og/eller

5 c) hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter fra omkring 500 U/ml til omkring 5.000 U/ml, fra omkring 1.000 U/ml til omkring 5.000 U/ml, fra omkring 2.000 U/ml til omkring 5.000 U/ml, fra omkring 50 U/ml til omkring 2.000 U/ml, fra omkring 500 U/ml til omkring 2.000 U/ml, fra omkring 1.000 U/ml til omkring 2.000 U/ml, omkring 500 U/ml, omkring 2.000 U/ml eller omkring 5.000 U/ml av hyaluronidasen.

10 14. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 12 eller krav 13, hvor den farmasøytiske sammensetningen omfatter:

a) omkring 20 mg/ml av anti-CD38 antistoffet omfattende VH av SEQ ID NO: 4 og VL av SEQ ID NO: 5, omkring 25 mM eddiksyre, omkring 60 mM natriumklorid, omkring 140 mM mannitol og omkring 0,04 % w/v polysorbat-20 (PS-20), pH omkring 5,5;

b) fra omkring 1 mg/ml til omkring 180 mg/ml av anti-CD38 antistoffet omfattende VH av SEQ ID NO: 4 og VL av SEQ ID NO: 5, fra omkring 50 U/ml til omkring 5.000 U/ml av hyaluronidasen, fra omkring 5 mM til omkring 50 mM histidin og fra omkring 50 mM til omkring 400 mM sorbitol, eventuelt ytterligere omfattende fra omkring 0,01 % w/v til omkring 0,1 % w/v PS-20 og/eller fra omkring 0,1 mg/ml til omkring 2,5 mg/ml metionin;

c) fra omkring 100 mg/ml til omkring 120 mg/ml av anti-CD38 antistoffet omfattende VH av SEQ ID NO: 4 og VL av SEQ ID NO: 5, fra omkring 50 U/ml til omkring 5.000 U/ml av hyaluronidasen, omkring 10 mM histidin og fra omkring 100 mM til omkring 300 mM sorbitol, eventuelt ytterligere omfattende fra omkring 0,01 % w/v til omkring 0,04 % w/v PS-20 og/eller fra omkring 1 mg/ml til omkring 2 mg/ml metionin eller

d) omkring 120 mg/ml av anti-CD38 antistoffet omfattende VH av SEQ ID NO: 4 og VL av SEQ ID NO: 5, omkring 2.000 U/ml av hyaluronidasen, omkring 10 mM histidin, omkring 300 mM sorbitol, omkring 0,04 % w/v PS-20 og omkring 1 mg/ml metionin, pH omkring 5,5.

15. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 12 – 14:

a) hvor hyaluronidasen er rHuPH20 (SEQ ID NO: 22);

b) hvor sykdommen er:

5 i) en fast svulst eller

ii) en CD38-positiv hematologisk malignitet, eventuelt hvor den CD38-
positive hematologiske malignitet er et multippelt myelom, et follikulært lymfom, et
diffust stor-B-celle-lymfom, en lettjede amyloidose, et ikke-Hodgkins lymfom, en
akutt lymfoblastisk leukemi, et mantelcelle-lymfom, en akutt myeloid leukemi eller
10 en kronisk lymfocytisk leukemi, så som hvor den CD-38-positive hematologiske
malignitet er mutippelt myelom;

c) ytterligere å administrere et andre terapeutisk middel, for eksempel
hvor det andre terapeutiske middelet er en proteasom-inhibitor, et alkylende
middel eller et glutaminsyrederivat eller kombinasjoner derav, så som hvor:

15 i) proteasom-inhibitoren er bortesomib, carfilzomib eller ixazomib;

ii) alkyleringsmiddelet er busulfan, cyklofosamid, bendamustin,
klorambukli, karboplatin, cisplatin, temozolomid, melfalan, karmustin, lomustin,
dakarbazin, oksaliplatin, ifosfamid, mekloretamin, tiotepa, trabektidin eller
streptozocin og

20 iii) glutaminsyrederivatet er lentalidomid, talidomid eller pomalidomid;
og/eller

d) ytterligere å administrere et kortikosteroid, eventuelt hvor
kortikosteroidet er deksametason eller prednison så som hvor kortikosteroidet er
deksametason.

25 16. Enhetsdoseform omfattende

a) et anti-CD38 antistoff omfattende VH av SEQ ID NO: 4 og VL av SEQ
ID NO: 5 i en mengde på omkring 1.800 mg;

- b) en hyaluronidase i en mengde på omkring 30.000 U;
 - c) histidin ved en konsentrasjon på fra omkring 5 mM til omkring 15 mM;
 - d) sorbitol ved en konsentrasjon på fra omkring 100 mM til omkring 300 mM;
 - e) PS-20 ved en konsentrasjon på fra omkring 0,01 % w/v til omkring 0,04 % w/v og
 - f) metionin ved en konsentrasjon på fra omkring 1 mg/ml til omkring 2 mg/ml ved en pH på omkring 5,5;
- 10 eventuelt hvor:
- i) histidin er til stede ved en konsentrasjon på omkring 10 mM;
 - ii) sorbitol er til stede ved en konsentrasjon på omkring 300 mM;
 - iii) polysorbat er til stede ved en konsentrasjon på omkring 0,04 % w/v;
 - iv) metionin er til stede ved en konsentrasjon på omkring 1 mg/ml;
 - 15 v) omfattende sukrose ved en konsentrasjon på fra omkring 100 mM til omkring 200 mM; og/eller
 - vi) hyaluronidasen er rHuPH20 (SEQ ID NO: 22).

17. Enhetsdoseform ifølge krav 16, omfattende

- a) anti-CD38 antistoffet omfattende VH av SEQ ID NO: 4 og VL av SEQ ID NO: 5 i en mengde på omkring 1.800 mg;
- b) hyaluronidasen i en mengde på omkring 30.000 U;
- c) histidin ved en konsentrasjon på omkring 10 mM;

- d) sorbitol ved en konsentrasjon på omkring 300 mM;
 - e) PS-20 ved en konsentrasjon på omkring 0,04 % w/v og
 - f) metionin ved en konsentrasjon på omkring 1 mg/ml ved en pH på omkring 5,5.
- 5 18. Beholder omfattende enhetsdoseformen ifølge krav 16 eller krav 17.
19. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 11, farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 12-15, enhetsdoseform ifølge krav 16 eller krav 17 eller beholder ifølge krav 18,
- 10 hvor anti-CD38 antistoffet:
- a) er av IgG1/ κ subtypen og/eller
 - b) induserer avliving av CD38-uttrykkende tumorceller ved antistoff-avhengig celle-mediert cytotoksitet (ADCC), antistoff-avhengig cellulær fagocytose (ADCP), komplement-avhengig cytotoksitet (CDC), apoptose eller
- 15 modulering av CD38 enzymatisk aktivitet.
20. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 11, farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 12-15, enhetsdoseform ifølge krav 16 eller 17, beholder ifølge krav 18, hvor anti-CD38 antistoffet er daratumumab.