



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3386541 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.11.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.07.08
(86)	European Application Nr.	16818985.0
(86)	European Filing Date	2016.12.05
(87)	The European Application's Publication Date	2018.10.17
(30)	Priority	2015.12.07, EP, 15198233
(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
(73)	Proprietor	Merck Patent GmbH, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Tyskland Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA
(72)	Inventor	RINALDI, Gianluca, Via Gino Silvestrini 9, 00015 Monterotondo, Italia DEL RIO, Alessandra, Via Ildebrando Vivanti 108, 00144 Roma, Italia FRATARCANGELI, Silvia, C.so Risorgimento 3, 03024 Ceprano FR, Italia VOSS, Senta, An der Finnensiedlung 1, 55122 Mainz, Tyskland WEIGANDT, Markus, Trollblumenweg 22, 68259 Mannheim, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	AQUEOUS PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING ANTI-PD-1 ANTIBODY AVELUMAB
(56)	References Cited:	WO-A1-2012/135408 WO-A1-2015/048520 WO-A1-2013/079174 WO-A1-2015/057910 LAM X M ET AL: "ANTIOXIDANTS FOR PREVENTION OF METHIONINE OXIDATION IN RECOMBINANT MONOCLONAL ANTIBODY HER2", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, US, vol. 86, no. 11, 1 November 1997 (1997-11-01), pages 1250-1255, XP008038003, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1021/JS970143S CHUMSAE ET AL: "Comparison of methionine oxidation in thermal stability and chemically stressed samples of a fully human monoclonal antibody", JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY B: BIOMEDICAL SCIENCES & APPLICATIONS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 850, no. 1- 2, 24 April 2007 (2007-04-24), pages 285-294, XP022044072, ISSN: 1570-0232, DOI:

10.1016/J.JCHROMB.2006.11.050

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. En vandig farmasøytisk antistoff-formulering, omfattende:

- 5 (i) Avelumab i en konsentrasjon på 1 mg/ml til 30 mg/ml som antistoffet;
- (ii) acetat eller histidin i en konsentrasjon på 5 mM til 15 mM som buffermidlet;
- (iii) D-mannitol eller trehalose i en konsentrasjon på 240 mM til 320 mM, eller en kombinasjon av arginin-HCl i en konsentrasjon på 50 til 150 mM og glutaminsyre i en konsentrasjon på 25 mM til 75 mM som en stabilisator;
- 10 (iv) Poloxamer 188 eller Polysorbat 20 i en konsentrasjon på 0,25 mg/ml til 0,75 mg/ml, som overflateaktivt middel, eller ikke-overflateaktivt middel;

hvor formuleringen ikke inneholder en antioksidant, og videre hvor formuleringen har en pH på 5,0 til 6,0.

15 2. Formulering ifølge krav 1, hvor pH er 5,0 til 5,6.

3. Formulering ifølge krav 1 eller 2, hvor konsentrasjonen av Avelumab er ca. 10 mg/ml til ca. 20 mg/ml.

20 4. Formulering ifølge krav 1-3, hvor konsentrasjonen av nevnte acetat eller histidin er ca. 10 mM.

5. Formulering ifølge krav 1-3, hvor konsentrasjonen av nevnte D-mannitol eller trehalose er ca. 280 mM, eller for den nevnte kombinasjonen av arginin-HCl og glutaminsyre, er konsentrasjonen av arginin-HCl ca. 150 mM og konsentrasjonen av glutaminsyre er ca. 50 mM.

25

6. Formulering ifølge krav 1-3, hvor konsentrasjonen av nevnte Poloxamer 188 eller Polysorbat 20 er ca. 0,5 mg/ml.

30

7. Formulering ifølge krav 1-3, hvor pH er 5,2 ($\pm 0,1$) til 5,5 ($\pm 0,1$).

8. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, omfattende acetat i en konsentrasjon på ca. 10 mM, og ikke omfattende noe annet buffermiddel.

35

9. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, omfattende D-mannitol eller trehalose i en konsentrasjon på ca. 280 mM, og ikke omfattende noen annen stabilisator.

10. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-9, omfattende Polysorbat 20 eller Poloxamer 188 i en konsentrasjon på ca. 0,5 mg/ml, og ikke omfattende noe annet overflateaktivt middel.

11. En vandig farmasøytisk antistoff-formulering, omfattende:

(i) Avelumab i en konsentrasjon på ca. 10 mg/ml som antistoffet;

10 (ii) acetat i en konsentrasjon på ca. 10 mM som buffermidlet;

(iii) D-mannitol eller trehalose i en konsentrasjon på ca. 280 mM som en stabilisator;

(iv) Polysorbat 20 eller Poloxamer 188 i en konsentrasjon på ca. 0,5 mg/ml som overflateaktivt middel;

15 hvor formuleringen ikke inneholder en antioksidant, og videre hvor formuleringen har en pH på 5,5 ($\pm 0,1$).

12. Formulering ifølge krav 9, omfattende:

(i) Avelumab i en konsentrasjon på 10 mg/ml;

20 (ii) acetat i en konsentrasjon på 10 mM;

(iii) D-mannitol eller trehalose i en konsentrasjon på 280 mM;

(iv) Polysorbat 20 eller Poloxamer 188 i en konsentrasjon på 0,5 mg/ml;

hvor formuleringen har en pH på 5,5 ($\pm 0,1$).

25 13. Formulering ifølge krav 10, bestående av:

(i) Avelumab i en konsentrasjon på 10 mg/ml;

(ii) natriumacetattrihydrat i en konsentrasjon på 10 mM;

(iii) D-mannitol eller trehalose i en konsentrasjon på 280 mM;

(iv) Polysorbat 20 eller Poloxamer 188 i en konsentrasjon på 0,5 mg/ml;

(v) HCl for å justere pH-en;

(vi) vann (til injeksjon) som løsningsmidlet;

hvor formuleringen har en pH på 5,5 ($\pm 0,1$).

5

14. Formulering ifølge krav 13, bestående av:

(i) Avelumab i en konsentrasjon på 10 mg/ml;

(ii) natriumacetattrihydrat i en konsentrasjon på 10 mM;

(iii) trehalosedihydrat i en konsentrasjon på 280 mM;

10

(iv) Polysorbat 20 i en konsentrasjon på 0,5 mg/ml;

(v) HCl for å justere pH-en;

(vi) vann (til injeksjon) som fortynningsmidlet;

hvor formuleringen har en pH på 5,5 ($\pm 0,1$).

15

15. Formulering ifølge krav 11, bestående av:

(i) Avelumab i en konsentrasjon på 10 mg/ml;

(ii) natriumacetattrihydrat i en konsentrasjon på 10 mM;

(iii) D-mannitol i en konsentrasjon på 280 mM;

(iv) Polysorbat 20 i en konsentrasjon på 0,5 mg/ml;

20

(v) HCl for å justere pH-en;

(vi) vann (til injeksjon) som fortynningsmidlet;

hvor formuleringen har en pH på 5,5 ($\pm 0,1$).

16. Formulering ifølge krav 1, omfattende:

25

(i) Avelumab i en konsentrasjon på ca. 20 mg/ml som antistoffet;

(ii) acetat i en konsentrasjon på ca. 10 mM som buffermidlet;

(iii) D-mannitol eller trehalose i en konsentrasjon på ca. 280 mM som en stabilisator;

5 (iv) Polysorbat 20 eller Poloxamer 188 i en konsentrasjon på ca. 0,5 mg/ml som overflateaktivt middel;

hvor formuleringen har en pH på 5,2 ($\pm 0,1$).

17. Formulering ifølge krav 16, omfattende:

(i) Avelumab i en konsentrasjon på 20 mg/ml;

10 (ii) acetat i en konsentrasjon på 10 mM;

(iii) D-mannitol eller trehalose i en konsentrasjon på 280 mM;

(iv) Polysorbat 20 eller Poloxamer 188 i en konsentrasjon på 0,5 mg/ml;

hvor formuleringen har en pH på 5,5 ($\pm 0,1$).

15 18. Formulering ifølge krav 16, bestående av:

(i) Avelumab i en konsentrasjon på 20 mg/ml;

(ii) eddiksyre i en konsentrasjon på 10 mM;

(iii) D-mannitol eller trehalosedihydrat i en konsentrasjon på 280 mM;

(iv) Polysorbat 20 eller Poloxamer 188 i en konsentrasjon på 0,5 mg/ml;

20 (v) natriumacetat for å justere pH-en;

(vi) vann (til injeksjon) som fortynningsmidlet;

hvor formuleringen har en pH på 5,2 ($\pm 0,1$).

19. Formulering ifølge krav 18, bestående av:

25 (i) Avelumab i en konsentrasjon på 20 mg/ml;

(ii) eddiksyre i en konsentrasjon på 10 mM;

- (iii) D-mannitol i en konsentrasjon på 280 mM;
- (iv) Polysorbat 20 i en konsentrasjon på 0,5 mg/ml;
- (v) natriumacetat for å justere pH-en;
- (vi) vann (til injeksjon) som fortynningsmidlet;

5 hvor formuleringen har en pH på 5,2 ($\pm$ 0,1).

20. Formulering ifølge krav 18, bestående av:

- (i) Avelumab i en konsentrasjon på 20 mg/ml;
- (ii) eddiksyre i en konsentrasjon på 10 mM;
- 10 (iii) trehalosedihydrat i en konsentrasjon på 280 mM;
- (iv) Polysorbat 20 i en konsentrasjon på 0,5 mg/ml;
- (v) natriumacetat for å justere pH-en;
- (vi) vann (til injeksjon) som fortynningsmidlet;

hvor formuleringen har en pH på 5,2 ($\pm$ 0,1).

15

21. Formulering ifølge krav 18, bestående av:

- (i) Avelumab i en konsentrasjon på 20 mg/ml;
- (ii) eddiksyre i en konsentrasjon på 10 mM;
- (iii) D-mannitol i en konsentrasjon på 280 mM;
- 20 (iv) Poloxamer 188 i en konsentrasjon på 0,5 mg/ml;
- (v) natriumacetat for å justere pH-en;
- (vi) vann (til injeksjon) som fortynningsmidlet;

hvor formuleringen har en pH på 5,2 ($\pm$ 0,1).

25

22. Formulering ifølge krav 18, bestående av:

- (i) Avelumab i en konsentrasjon på 20 mg/ml;
- (ii) eddiksyre i en konsentrasjon på 10 mM;
- (iii) trehalosedihydrat i en konsentrasjon på 280 mM;
- (iv) Poloxamer 188 i en konsentrasjon på 0,5 mg/ml;
- 5 (v) natriumacetat for å justere pH-en;
- (vi) vann (til injeksjon) som fortynningsmidlet;

hvor formuleringen har en pH på 5,2 ($\pm$ 0,1).

23. Formulering ifølge krav 16, bestående av:

- 10 (i) Avelumab i en konsentrasjon på 20 mg/ml;
- (ii) eddiksyre i en konsentrasjon på 10 mM;
- (iii) D-mannitol i en konsentrasjon på 280 mM;
- (iv) Polysorbat 20 i en konsentrasjon på 0,5 mg/ml;
- (v) natriumhydroksid i en konsentrasjon på 7,5 mM;
- 15 (vi) vann (til injeksjon) som fortynningsmidlet;

hvor formuleringen har en pH på 5,2 ($\pm$ 0,1).

24. Formulering ifølge krav 23, hvor formuleringen er laget ved å kombinere:

- (i) 20 mg/ml Avelumab;
- 20 (ii) 0,6 mg/ml iseddik;
- (iii) 51 mg/ml D-mannitol;
- (iv) 0,5 mg/ml polysorbat 20;
- (v) 0,3 mg/ml natriumhydroksid;
- (vi) vann (til injeksjon) som fortynningsmidlet.

25. Formulering ifølge krav 2, bestående av:

- (i) Avelumab i en konsentrasjon på 20 mg/ml;
- (ii) eddiksyre i en konsentrasjon på 0,6 mg/ml;
- 5 (iii) D-mannitol i en konsentrasjon på 51 mg/ml;
- (iv) Polysorbat 20 i en konsentrasjon på 0,5 mg/ml;
- (v) natriumhydroksid i en konsentrasjon på 0,3 mg/ml;
- (vi) vann (til injeksjon) som fortynningsmidlet;

hvor formuleringen har en pH på 5,0 til 5,6.

10 26. En vandig farmasøytisk antistoff-formulering, bestående av Avelumab i en konsentrasjon på 20 mg/ml som den aktive ingrediensen; og iseddik, D-mannitol, Polysorbat 20, natriumhydroksid og vann til injeksjon som hjelpestoffet; hvor formuleringen har en pH på 5,0 til 5,6.

15 27. Formulering ifølge krav 26 som har en pH på 5,2 ($\pm 0,1$).

28. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-27, hvor nevnte Avelumab har tungkjedesekvensen av enten (SEQ ID NO: 1) eller (SEQ ID NO: 2), lettkjedesekvensen
20 av (SEQ ID NO: 3), og bærer en glykosylering på Asn300 omfattende FA2 og FA2G1 som hoved-glykan-arter, med en felles andel på $> 70\%$ av alle glykan-arter.

29. Formulering ifølge krav 28, hvor i nevnte Avelumab-glykosylering FA2 har en andel på 44% - 54%, og nevnte FA2G1 har en andel på 25% - 41% av alle glykan-arter.

25 30. Formulering ifølge krav 29, hvor i nevnte Avelumab glykosylering FA2 har en andel på 47% - 52% og nevnte at FA2G1 har en andel på 29% - 37% av alle glykan arter.

31. Formulering ifølge krav 28, hvor i nevnte Avelumab-glykosylering FA2 har en andel på
30 ca. 49% og nevnte FA2G1 har en andel på ca. 30% - ca. 35% av alle glykan-arter.

32. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 28-31, hvor nevnte Avelumab-glykosylering videre omfatter som mindre glykan-arter A2 med en andel på $< 5\%$, A2G1

med en andel på <5%, A2G2 med en andel på <5% og FA2G2 med en andel på <7% av alle glykan-arter.

5 33. Formulering ifølge krav 32, hvor i nevnte Avelumab-glykosylering A2 har en andel på 3% - 5%, nevnte A2G1 har en andel på <4%, nevnte A2G2 har en andel på <3% og nevnte FA2G2 har en andel på 5% -6% av alle glykan-arter.

10 34. Formulering ifølge krav 33, hvor i nevnte Avelumab-glykosylering A2 har en andel på ca. 3,5% - ca. 4,5%, nevnte A2G1 har en andel på ca. 0,5% - ca. 3,5%, nevnte A2G2 har en andel på <2,5% og nevnte FA2G2 har en andel på ca. 5,5% av alle glykan-arter.

35. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 28-34, hvor nevnte Avelumab har tungkjedesekvensen av (SEQ ID NO: 2).

15 36. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-35, som er for intravenøs (IV) administrering.

37. En ampulle som inneholder formuleringen ifølge krav 36.

20 38. Ampulle ifølge krav 37 som inneholder 200 mg Avelumab i 10 ml løsning for en konsentrasjon på 20 mg/ml.

39. Ampulle ifølge krav 37 eller 38, som er et glassampulle.

25 40. Formulering ifølge et hvilket som helst av kravene 1-36 for bruk ved behandling av kreft.

30 41. Formulering for bruk ifølge krav 40, hvor kreften er valgt fra ikke-småcelle-lungekreft, urotelialt karsinom, blærekreft, mesoteliom, Merkel-cellekarsinom, gastrisk eller gastrosofageal krysskreft, eggstokkreft, brystkreft, thymom, adenokarsinom i mage, binyrebarkkarsinom, plateepitelkarsinom i hode og nakke, nyrecellekarsinom, melanom og/eller klassisk Hodgkins lymfom.