



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3827845 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	2022.06.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.03.30
(86)	European Application Nr.	20215879.6
(86)	European Filing Date	2016.11.01
(87)	The European Application's Publication Date	2021.06.02
(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
(62)	Divided application	EP3370770, 2016.11.01
(73)	Proprietor	Janssen Biotech, Inc., 800/850 Ridgeway Drive, Horsham, PA 19044, USA
(72)	Inventor	JANSSON, Richard, 3041 Ursulas Way, Doylestown, Pennsylvania 18902, USA KUMAR, Vineet, 1400 McKean Road, Spring House, Pennsylvania 19477, USA
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54)	Title	SUBCUTANEOUS FORMULATIONS OF ANTI-CD38 ANTIBODIES AND THEIR USES
(56)	References Cited:	US-A1-2015 118 251

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 et hyaluronidase, hvor:
 - a) antistoffet omfatter en tungkjede-variabel region (VH) med SEQ ID NO: 4 og en lettkjede-variabel region (VL) med SEQ ID NO: 5; og
 - b) sammensetningen omfatter ca. 1.800 mg anti-CD38-antistoff og fra ca. 30.000 U til ca. 45.000 U hyaluronidase.
2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1:
 - a) ytterligere omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer; og/eller
 - b) som er en fast kombinasjon eller en ikke-fast kombinasjon.
3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 eller krav 2, omfattende:
 - a) fra ca. 20 mg/mL til ca. 160 mg/mL anti-CD38-antistoff;
 - b) fra ca. 20 mg/mL til ca. 140 mg/mL anti-CD38-antistoff;
 - c) fra ca. 20 mg/mL til ca. 120 mg/mL anti-CD38-antistoff;
 - d) fra ca. 40 mg/mL til ca. 120 mg/mL anti-CD38-antistoff;
 - e) fra ca. 60 mg/mL til ca. 120 mg/mL anti-CD38-antistoff;
 - f) fra ca. 80 mg/mL til ca. 120 mg/mL anti-CD38-antistoff; eller
 - g) fra ca. 100 mg/mL til ca. 120 mg/mL anti-CD38-antistoff.
4. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, omfattende
 - a) ca. 20 mg/mL anti-CD38-antistoff;
 - b) ca. 100 mg/mL anti-CD38-antistoff; eller
 - c) ca. 120 mg/mL anti-CD38-antistoff.
5. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, omfattende:
 - a) fra ca. 500 U/ml til ca. 5.000 U/ml hyaluronidase;
 - b) fra ca. 1.000 U/ml til ca. 5.000 U/ml hyaluronidase;
 - c) fra ca. 2.000 U/ml til ca. 5.000 U/ml hyaluronidase;

- d) fra ca. 500 U/ml til ca. 2.000 U/ml hyaluronidase; eller
- e) fra ca. 1.000 U/ml til ca. 2.000 U/ml hyaluronidase.

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

- 5 a) ca. 500 U/ml hyaluronidase;
- b) ca. 2.000 U/ml hyaluronidase; eller
- c) ca. 5.000 U/ml hyaluronidase.

7. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, omfattende ca. 45.000 U hyaluronidase.

- 10 8. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-7, hvor anti-CD38-antistoffet omfatter en tung kjede med SEQ ID NO: 12 og en lett kjede med SEQ ID NO: 13.

- 9. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8, omfattende fra ca. 20 mg/mL til ca. 120 mg/mL anti-CD38-antistoff omfattende VH med SEQ ID NO: 4 og VL med SEQ ID NO: 5 i ca. 25 mM eddiksyre, ca. 60 mM natriumklorid, ca. 140 mannitol og ca. 0,04% vekt/vol polysorbat-20 (PS-20); ved pH ca. 5,5; og fra ca. 30.000 U til ca. 45.000 U hyaluronidase i 10 mM L-histidin, 130 mM NaCl, 10 mM L-metionin, 0,02% Polysorbat-80, pH 6,5, valgfritt hvor hyaluronidaset er rHuPH20 (SEQ ID NO: 22), valgfritt som er en ikke-fast kombinasjon.
- 15
- 20

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

- a) ca. 20 mg/mL anti-CD38-antistoff omfattende VH med SEQ ID NO: 4 og VL med SEQ ID NO: 5 i ca. 25 mM eddiksyre, ca. 60 mM natriumklorid, ca. 140 mannitol og ca. 0,04% vekt/vol polysorbat-20 (PS-20); ved pH ca. 5,5; og
- 25 b) ca. 45.000 U hyaluronidase i 10 mM L-histidin, 130 mM NaCl, 10 mM L-metionin, 0,02% Polysorbat-80, pH 6,5,

- valgfritt hvor hyaluronidaset er rHuPH20 (SEQ ID NO: 22), valgfritt som er en ikke-fast kombinasjon.
- 30

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

- a) fra ca. 1 mg/mL til ca. 180 mg/mL anti-CD38-antistoff omfattende VH med SEQ ID NO: 4 og VL med SEQ ID NO: 5;
- 5 b) fra ca. 50 U/ml til ca. 5.000 U/ml hyaluronidase;
- c) fra ca. 5 mM til ca. 50 mM histidin; og
- d) fra ca. 50 mM til ca. 400 mM sorbitol;

valgfritt:

- i) ytterligere omfattende fra ca. 0,01% vekt/vol til ca. 0,1% PS-20; og/eller
- 10 fra ca. 0,1 mg/mL til ca. 2,5 mg/mL metionin; eller
- ii) omfattende fra ca. 100 mg/mL til ca. 120 mg/mL anti-CD38-antistoff omfattende VH med SEQ ID NO: 4 og VL med SEQ ID NO: 5; fra ca. 50 U/ml til ca. 5.000 U/ml hyaluronidaset; ca. 10 mM histidin; og fra ca. 100 mM til ca. 300 mM sorbitol; valgfritt ytterligere omfattende fra ca. 0,01% vekt/vol
- 15 til ca. 0,04% vekt/vol PS-20; og fra ca. 1 mg/mL til ca. 2 mg/mL metionin.

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 eller 11, omfattende ca. 100 mg/mL anti-CD38-antistoff omfattende VH med SEQ ID NO: 4 og VL med SEQ ID NO: 5; ca. 2.000 U/ml rHuPH20; ca. 10 mM histidin; ca. 300 mM sorbitol; ca. 0,04% vekt/vol PS-20; og ca. 1 mg/mL metionin; pH ca. 5,5.

20 13. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12:

- a) hvor hyaluronidaset er rHuPH20 (SEQ ID NO: 22); og/eller
- b) som er i en enhetsdoseringsform.

14. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft i et individ, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere den

25 farmasøytiske sammensetningen subkutant til individet, og hvor den farmasøytiske sammensetning omfatter et anti-CD38-antistoff og et hyaluronidase, hvor:

- a) antistoffet omfatter en tungkjede-variabel region (VH) med SEQ ID NO: 4 og en lett-kjede-variabel region (VL) med SEQ ID NO: 5; og
- b) sammensetningen omfatter ca. 1.800 mg anti-CD38-antistoff og fra ca.
- 30 30.000 U til ca. 45.000 U hyaluronidase.

15. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 14:

- a) hvor den farmasøytiske sammensetning er en fast kombinasjon eller en ikke-fast kombinasjon;
- 5 b) hvor den farmasøytiske sammensetning omfatter fra ca. 20 mg/mL til ca. 160 mg/mL, fra ca. 20 mg/mL til ca. 140 mg/mL, fra ca. 20 mg/mL til ca. 120 mg/mL, fra ca. 40 mg/mL til ca. 120 mg/mL, fra ca. 60 mg/mL til ca. 120 mg/mL, fra ca. 80 mg/mL til ca. 120 mg/mL, fra ca. 100 mg/mL til ca. 120 mg/mL, ca. 20 mg/mL, ca. 100 mg/mL eller ca. 120 mg/mL anti-CD38-antistoff;
- 10 c) hvor den farmasøytiske sammensetning omfatter fra ca. 500 U/ml til ca. 5.000 U/ml, fra ca. 1.000 U/ml til ca. 5.000 U/ml, fra ca. 2.000 U/ml til ca. 5.000 U/ml, fra ca. 50 U/ml til ca. 2.000 U/ml, fra ca. 500 U/ml til ca. 2.000 U/ml, fra ca. 1.000 U/ml til ca. 2.000 U/ml, ca. 500 U/ml, ca. 2.000 U/ml eller ca. 5.000 U/ml hyaluronidase; og/eller
- 15 d) hvor den farmasøytiske sammensetning omfatter ca. 1.800 mg anti-CD38-antistoff og ca. 45.000 U hyaluronidase.

16. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 14 eller krav 15, hvor den farmasøytiske sammensetning omfatter:

- 20 a) ca. 20 mg/mL anti-CD38-antistoff omfattende VH med SEQ ID NO: 4 og VL med SEQ ID NO: 5, fra ca. 30.000 U til ca. 45.000 U hyaluronidase, ca. 25 mM eddiksyre, ca. 60 mM natriumklorid, ca. 140 mM mannitol; og ca. 0,04% vekt/vol polysorbat-20 (PS-20), pH ca. 5,5;
- 25 b) fra ca. 1 mg/mL til ca. 180 mg/mL anti-CD38-antistoff omfattende VH med SEQ ID NO: 4 og VL med SEQ ID NO: 5, fra ca. 50 U/ml til ca. 5.000 U/ml hyaluronidase, fra ca. 5 mM til ca. 50 mM histidin og fra ca. 50 mM til ca. 400 mM sorbitol, valgfritt ytterligere omfattende fra ca. 0,01% vekt/vol til ca. 0,1% vekt/vol PS-20 og/eller fra ca. 0,1 mg/mL til ca. 2,5 mg/mL metionin; eller
- 30 c) fra ca. 100 mg/mL til ca. 120 mg/mL anti-CD38-antistoff omfattende VH med SEQ ID NO: 4 og VL med SEQ ID NO: 5, fra ca. 50 U/ml til ca. 5.000 U/ml hyaluronidase, ca. 10 mM histidin og fra ca. 100 mM til ca. 300 mM sorbitol, valgfritt ytterligere omfattende fra ca. 0,01% vekt/vol til ca. 0,04% vekt/vol PS-20 og/eller fra ca. 1 mg/mL til ca. 2 mg/mL metionin.

17. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 14-16:

- a) hvor hyaluronidaset er rHuPH20 (SEQ ID NO: 22);
- b) hvor krefttypen er:
 - 5 i) en fast svulst; eller
 - ii) en CD38-positiv hematologisk ondartethet, valgfritt hvor den CD38-positiv hematologiske ondartethet er et multippelt myelom, et follikulært lymfom, et diffust stor B-cellelymfom, en lettkjede-amyloidose, et ikke-Hodgkins lymfom, en akutt lymfoblastisk
 - 10 leukemi, et mantelcellelymfom, en akutt myeloid leukemi eller en kronisk lymfatisk leukemi, som for eksempel hvor den CD38-positiv hematologiske ondartethet er multippelt myelom;
- c) ytterligere administrere et andre terapeutisk middel, for eksempel hvor det andre terapeutiske middel er en proteasomhemmer, et
 - 15 alkyleringsmiddel eller et glutaminsyrederivat, eller kombinasjoner derav, så som hvor:
 - i) proteasomhemmeren er bortezomib, carfilzomib eller ixazomib;
 - ii) alkyleringsmidlet er busulfan, cyklofosfamid, bendamustin, klorambucil, karboplatin, cisplatin, temozolomid, melfalan, karmustin,
 - 20 lomustin, dakarbazin, oksaliplatin, ifosfamid, mekloretoamin, tiotepa, trabektedin eller streptozocin; og
 - iii) glutaminsyrederivatet er lenalidomid, talidomid eller pomalidomid; og/eller
- d) ytterligere administrere et kortikosteroid, valgfritt hvor kortikosteroidet
 - 25 er deksametason eller prednison, så som hvor kortikosteroidet er deksametason.

18. Enhetsdoseringsform, omfattende

- a) et anti-CD38-antistoff omfattende VH med SEQ ID NO: 4 og VL med SEQ ID NO: 5 i en mengde på ca. 1.800 mg;
- 30 b) et hyaluronidase i en mengde fra ca. 30.000 U til ca. 45.000 U;
- c) histidin i en konsentrasjon fra ca. 5 mM til ca. 15 mM;
- d) sorbitol i en konsentrasjon fra ca. 100 mM til ca. 300 mM;
- e) PS-20 i en konsentrasjon fra ca. 0,01% vekt/vol til ca. 0,04 % vekt/vol; og
- f) metionin i en konsentrasjon fra ca. 1 mg/mL til ca. 2 mg/mL, ved pH ca.
- 35 5,5;

valgfritt hvor:

- i) histidin foreligger i en konsentrasjon på ca. 10 mM;
- ii) sorbitol foreligger i en konsentrasjon på ca. 300 mM;
- iii) polysorbat foreligger i en konsentrasjon på ca. 0,04% vekt/vol;
- 5 iv) metionin foreligger i en konsentrasjon på ca. 1 mg/mL;
- v) omfattende sakkarose i en konsentrasjon fra ca. 100 mM til ca. 200 mM; og/eller
- vi) hyaluronidaset er rHuPH20 (SEQ ID NO: 22).

19. Beholder omfattende en enhetsdoseringsform ifølge krav 18.

10 20. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, en farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 14-17, enhetsdoseringsform ifølge krav 18 eller beholder ifølge krav 19, hvor anti-CD38-antistoffet:

- a) er av IgG1/ κ -subtype; og/eller
- 15 b) induserer dreping av CD38-uttrykkende svulstceller ved antistoff-avhengig cellemediert cytotoksitet (ADCC), antistoff-avhengig cellulær fagocytose (ADCP), komplementavhengig cytotoksitet (CDC), apoptose eller modulasjon av CD38-enzymatisk aktivitet.

20 21. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 14-17, enhetsdoseringsform ifølge krav 18 eller beholder ifølge krav 19, hvor anti-CD38-antistoffet er daratumumab.