

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 43187 B1**
- (43) Date de publication : **26.02.2021**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/198; A61K 31/4439;
A61K 31/573; A61K 31/69;
A61K 39/395; C07K 16/28;
A61K 47/20; A61K 47/22;
A61K 9/10; A61P 35/00;
A61K 47/12**
-
- (21) N° Dépôt :
43187
- (22) Date de Dépôt :
01.11.2016
- (30) Données de Priorité :
03.11.2015 US 201562250016 P
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2016/059893 01.11.2016
- (71) Demandeur(s) :
Janssen Biotech, Inc., 800/850 Ridgeview Drive Horsham, PA 19044 (US)
- (72) Inventeur(s) :
JANSSON, Richard ; KUMAR, Vineet
- (74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16862791.7**
-
- (54) Titre : **FORMULATIONS SOUS-CUTANÉE D'ANTICORPS ANTI-CD38 ET LEURS UTILISATIONS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des formulations sous-cutanées d'anticorps anti-CD38 et leurs utilisations.

Revendications

1. Composition pharmaceutique comprenant un anticorps anti-CD38 et une hyaluronidase, dans laquelle :
 - 5 a) l'anticorps comprend une région variable de chaîne lourde (VH) de SEQ ID NO : 4 et une région variable de chaîne légère (VL) de SEQ ID NO : 5 ;
et
 - b) la composition comprend environ 1800 mg de
10 l'anticorps anti-CD38 et environ 30 000 U de l'hyaluronidase.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 :
 - 15 a) comprenant en outre un véhicule pharmaceutiquement acceptable ; et/ou
 - b) qui est une association fixée ou une association non fixée.

- 20 3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou la revendication 2, comprenant :
 - a) d'environ 20 mg/ml à environ 160 mg/ml de l'anticorps anti-CD38 ;
 - b) d'environ 20 mg/ml à environ 140 mg/ml de
25 l'anticorps anti-CD38 ;
 - c) d'environ 20 mg/ml à environ 120 mg/ml de l'anticorps anti-CD38 ;
 - d) d'environ 40 mg/ml à environ 120 mg/ml de l'anticorps anti-CD38 ;

- e) d'environ 60 mg/ml à environ 120 mg/ml de l'anticorps anti-CD38 ;
- f) d'environ 80 mg/ml à environ 120 mg/ml de l'anticorps anti-CD38 ; ou
- 5 g) d'environ 100 mg/ml à environ 120 mg/ml de l'anticorps anti-CD38.
4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, comprenant :
- 10 a) environ 20 mg/ml de l'anticorps anti-CD38 ;
- b) environ 100 mg/ml de l'anticorps anti-CD38 ; ou
- c) environ 120 mg/ml de l'anticorps anti-CD38.
5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, comprenant :
- 15 a) d'environ 500 U/ml à environ 5000 U/ml de l'hyaluronidase ;
- b) d'environ 1000 U/ml à environ 5000 U/ml de l'hyaluronidase ;
- 20 c) d'environ 2000 U/ml à environ 5000 U/ml de l'hyaluronidase ;
- d) d'environ 500 U/ml à environ 2000 U/ml de l'hyaluronidase ; ou
- e) d'environ 1000 U/ml à environ 2000 U/ml de l'hyaluronidase.
- 25
6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant :
- a) environ 500 U/ml de l'hyaluronidase ;
- 30 b) environ 2000 U/ml de l'hyaluronidase ; ou
- c) environ 5000 U/ml de l'hyaluronidase.
7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle l'anticorps anti-CD38 comprend une chaîne lourde de SEQ ID NO : 12 et une chaîne légère de SEQ ID NO : 13.
- 35
8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, comprenant :

- a) d'environ 20 mg/ml à environ 120 mg/ml de l'anticorps anti-CD38 comprenant la VH de SEQ ID NO : 4 et la VL de SEQ ID NO : 5 dans environ 25 mM d'acide acétique, environ 60 mM de chlorure de sodium, environ 140 de mannitol et environ 0,04 % p/v de polysorbate-20 (PS-20) ; à pH environ 5,5 ; et l'hyaluronidase dans 10 mM de L-histidine, 130 mM de NaCl, 10 mM de L-méthionine, 0,02 % de polysorbate-80, pH 6,5 ; ou
- 5
- 10 b) environ 20 mg/ml de l'anticorps anti-CD38 comprenant la VH de SEQ ID NO : 4 et la VL de SEQ ID NO : 5 dans environ 25 mM d'acide acétique, environ 60 mM de chlorure de sodium, environ 140 de mannitol et environ 0,04 % p/v de polysorbate-20 (PS-20) ; à pH environ 5,5 ; et l'hyaluronidase
- 15 dans 10 mM de L-histidine, 130 mM de NaCl, 10 mM de L-méthionine, 0,02 % de polysorbate-80, pH 6,5 ;
- éventuellement dans laquelle l'hyaluronidase est
- 20 rHuPH20 (SEQ ID NO : 22), éventuellement qui est une association non fixée.

9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, comprenant :

- 25 a) d'environ 1 mg/ml à environ 180 mg/ml de l'anticorps anti-CD38 comprenant la VH de SEQ ID NO : 4 et la VL de SEQ ID NO : 5 ;
- b) d'environ 50 U/ml à environ 5000 U/ml de l'hyaluronidase ;
- 30 c) d'environ 5 mM à environ 50 mM d'histidine ; et
- d) d'environ 50 mM à environ 400 mM de sorbitol ;
- éventuellement :
- i) comprenant en outre d'environ 0,01 % p/v à environ 0,1 % de PS-20 ; et/ou d'environ
- 35 0,1 mg/ml à environ 2,5 mg/ml de méthionine ;
- ou
- ii) comprenant d'environ 100 mg/ml à environ 120 mg/ml de l'anticorps anti-CD38 comprenant la VH de SEQ ID NO : 4 et la VL de SEQ ID

NO : 5 ; d'environ 50 U/ml à environ 5000 U/ml de l'hyaluronidase ; environ 10 mM d'histidine ; et d'environ 100 mM à environ 300 mM de sorbitol ; éventuellement
5 comprenant en outre d'environ 0,01 % p/v à environ 0,04 % p/v de PS-20 ; et d'environ 1 mg/ml à environ 2 mg/ml de méthionine.

10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque
10 des revendications 1 à 7 ou 9, comprenant environ 120 mg/ml de l'anticorps anti-CD38 comprenant la VH de SEQ ID NO : 4 et la VL de SEQ ID NO : 5 ; environ 2000 U/ml de la rHuPH20 ; environ 10 mM d'histidine ; environ 300 mM de sorbitol ; environ 0,04 % p/v de PS-
15 20 ; et environ 1 mg/ml de méthionine ; pH environ 5,5.

11. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 :

- a) dans laquelle l'hyaluronidase est la rHuPH20 (SEQ
20 ID NO : 22) ; et/ou
b) qui se trouve dans une forme posologique unitaire.

12. Composition pharmaceutique selon pour une utilisation dans un procédé de traitement d'un cancer
25 chez un sujet, dans laquelle le procédé comprend l'administration de la composition pharmaceutique par voie sous-cutanée au sujet, et dans laquelle la composition pharmaceutique comprend un anticorps anti-CD38 et une hyaluronidase, dans laquelle :

- 30 a) l'anticorps comprend une région variable de chaîne lourde (VH) de SEQ ID NO : 4 et une région variable de chaîne légère (VL) de SEQ ID NO : 5 ; et
b) la composition comprend environ 1800 mg de
35 l'anticorps anti-CD38 et environ 30 000 U de l'hyaluronidase.

13. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 12 :

- a) dans laquelle la composition pharmaceutique est une association fixée ou une association non fixée ;
- 5 b) dans laquelle la composition pharmaceutique comprend d'environ 20 mg/ml à environ 160 mg/ml, d'environ 20 mg/ml à environ 140 mg/ml, d'environ 20 mg/ml à environ 120 mg/ml, d'environ 40 mg/ml à environ 120 mg/ml, d'environ 60 mg/ml à environ 120 mg/ml, d'environ 80 mg/ml à environ 120 mg/ml, d'environ 100 mg/ml à environ 120 mg/ml, environ 20 mg/ml, environ 100 mg/ml, ou environ 120 mg/ml de l'anticorps anti-CD38 ; et/ou
- 10 c) dans laquelle la composition pharmaceutique comprend d'environ 500 U/ml à environ 5000 U/ml, d'environ 1000 U/ml à environ 5000 U/ml, d'environ 2000 U/ml à environ 5000 U/ml, d'environ 50 U/ml à environ 2000 U/ml, d'environ 500 U/ml à environ 2000 U/ml, d'environ 1000 U/ml à environ 2000 U/ml, environ 500 U/ml, environ 2000 U/ml ou
- 15 environ 5000 U/ml de l'hyaluronidase.
- 20

14. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 12 ou la revendication 13, dans laquelle la composition pharmaceutique comprend :

- 25 a) environ 20 mg/ml de l'anticorps CD38 comprenant la VH de SEQ ID NO : 4 et la VL de SEQ ID NO : 5, environ 25 mM d'acide acétique, environ 60 mM de chlorure de sodium, environ 140 mM de mannitol ; et environ 0,04 % p/v de polysorbate-20 (PS-20),
- 30 pH environ 5,5 ;
- b) d'environ 1 mg/ml à environ 180 mg/ml de l'anticorps anti-CD38 comprenant la VH de SEQ ID NO : 4 et la VL de SEQ ID NO : 5, d'environ 50 U/ml à environ 5000 U/ml de l'hyaluronidase,
- 35 d'environ 5 mM à environ 50 mM d'histidine et d'environ 50 mM à environ 400 mM de sorbitol, éventuellement comprenant en outre d'environ 0,01 % p/v à environ 0,1 % p/v de PS-20 et/ou

d'environ 0,1 mg/ml à environ 2,5 mg/ml de méthionine ;

- 5 c) d'environ 100 mg/ml à environ 120 mg/ml de l'anticorps anti-CD38 comprenant la VH de SEQ ID NO : 4 et la VL de SEQ ID NO : 5, d'environ 50 U/ml à environ 5000 U/ml de l'hyaluronidase, environ 10 mM d'histidine et d'environ 100 mM à environ 300 mM de sorbitol, éventuellement comprenant en outre d'environ 0,01 % p/v à environ 10 0,04 % p/v de PS-20 et/ou d'environ 1 mg/ml à environ 2 mg/ml de méthionine ; ou
- 15 d) environ 120 mg/ml de l'anticorps anti-CD38 comprenant la VH de SEQ ID NO : 4 et la VL de SEQ ID NO : 5, environ 2000 U/ml de l'hyaluronidase, environ 10 mM d'histidine, environ 300 mM de sorbitol, environ 0,04 % p/v de PS-20 et environ 1 mg/ml de méthionine ; pH environ 5,5.

15. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 12 à 14 ;

- 20 a) dans laquelle l'hyaluronidase est la rHuPH20 (SEQ ID NO : 22) ;
- b) dans laquelle le cancer est :
- 25 i) une tumeur solide ; ou
- ii) une tumeur maligne hématologique CD38-positive, éventuellement dans laquelle la tumeur maligne hématologique CD38-positive est un myélome multiple, un lymphome folliculaire, un lymphome diffus à grandes 30 cellules B, une amylose à chaîne légère, un lymphome non-Hodgkinien, une leucémie lymphoblastique aiguë, un lymphome à cellules du manteau, une leucémie myéloïde aiguë ou une leucémie lymphocytaire chronique, par exemple dans laquelle la tumeur maligne hématologique CD38-positive est le myélome multiple ;
- 35 c) en outre l'administration d'un second agent thérapeutique, par exemple dans laquelle le second

agent thérapeutique est un inhibiteur du protéasome, un agent d'alkylation ou un dérivé de l'acide glutamique, ou des combinaisons de ceux-ci, par exemple dans laquelle :

- 5 i) l'inhibiteur du protéasome est le bortézomib, la carfilzomib ou l'ixazomib ;
- ii) l'agent d'alkylation est le busulfan, le cyclophosphamide, la bendamustine, le chlorambucile, le carboplatine, le
10 cisplatine, le témozolomide, le melphalan, la carmustine, la lomustine, la dacarbazine, l'oxaliplatine, l'ifosfamide, la méchloréthamine, le thiotépa, la trabectédine ou la streptozocine ; et
- 15 iii) le dérivé de l'acide flutamique est le lénalidomide, le thalidomide ou le pomalidomide ; et/ou
- d) en outre l'administration d'un corticostéroïde, éventuellement dans laquelle le corticostéroïde est la
20 dexaméthasone ou la prednisone, par exemple dans laquelle le corticostéroïde est la dexaméthasone.

16. Forme posologique unitaire, comprenant :

- 25 a) un anticorps anti-CD38 comprenant la VH de SEQ ID NO : 4 et la VL de SEQ ID NO : 5 en une quantité d'environ 1800 mg ;
- b) une hyaluronidase en une quantité d'environ 30 000 U ;
- c) de l'histidine à une concentration d'environ 5 mM à environ 15 mM ;
30 d) du sorbitol à une concentration d'environ 100 mM à environ 300 mM ;
- e) du PS-20 à une concentration d'environ 0,01 % p/v à environ 0,04 % p/v ; et
- 35 f) de la méthionine à une concentration d'environ 1 mg/ml à environ 2 mg/ml, à un pH d'environ 5,5 ; éventuellement dans laquelle :
- i) l'histidine est présente à une concentration d'environ 10 mM ;

- ii) le sorbitol est présent à une concentration d'environ 300 mM ;
- iii) le polysorbate est présent à une concentration d'environ 0,04 % p/v ;
- 5 iv) la méthionine est présente à une concentration d'environ 1 mg/ml ;
- v) comprenant du saccharose à une concentration d'environ 100 mM à environ 200 mM ; et/ou
- 10 vi) l'hyaluronidase est la rHuPH20 (SEQ ID NO : 22).

17. Forme posologique unitaire selon la revendication 16, comprenant

- 15 a) l'anticorps anti-CD38 comprenant la VH de SEQ ID NO : 4 et la VL de SEQ ID NO : 5 en une quantité d'environ 1800 mg ;
- b) une hyaluronidase en une quantité d'environ 30 000 U ;
- 20 c) de l'histidine à une concentration d'environ 10 mM ;
- d) du sorbitol à une concentration d'environ 300 mM ;
- e) du PS-20 à une concentration d'environ 0,04 % p/v ; et
- 25 f) de la méthionine à une concentration d'environ 1 mg/ml, à un pH d'environ 5,5.

18. Récipient contenant la forme posologique unitaire selon la revendication 16 ou la revendication 17.

30 19. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 12 à 15, forme posologique unitaire selon la revendication 16 ou la revendication 17, ou

35 récipient selon la revendication 18, dans laquelle l'anticorps CD38 :

- a) est du sous-type IgG1/ κ ; et/ou
- b) induit la destruction de cellules tumorales exprimant le CD38 par une cytotoxicité à médiation

cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), une
phagocytose cellulaire dépendante des anticorps
(ADCP), une cytotoxicité dépendante du complément
(CDC), une apoptose, ou une modulation de
5 l'activité enzymatique du CD38.

20. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque
des revendications 1 à 11, composition pharmaceutique
pour une utilisation selon l'une quelconque des
10 revendications 12 à 15, forme posologique unitaire
selon les revendications 16 ou 17, ou récipient selon
la revendication 18, l'anticorps anti-CD38 étant le
daratumumab.