

- 1.** O compoziție farmaceutică cuprinzând un anticorp anti-CD38 și o hialuronidază, în care:
 - a) anticorpul cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu (VH) din SEQ ID NO: 4 și o regiune variabilă a lanțului ușor (VL) din SEQ ID NO: 5; și
 - b) compoziția cuprinde aproximativ 1.800 mg de anticorp anti-CD38 și aproximativ 30.000 U de hialuronidază.
- 2.** Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 1:
 - a) cuprinzând în plus un purtător acceptabil farmaceutic; și/sau
 - b) care este o combinație fixată sau o combinație nefixată.
- 3.** Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 1 sau revendicarea 2, cuprinzând:
 - a) de la aproximativ 20 mg/mL până la aproximativ 160 mg/mL de anticorp anti-CD38;
 - b) de la aproximativ 20 mg/mL până la aproximativ 140 mg/mL de anticorp anti-CD38;
 - c) de la aproximativ 20 mg/mL până la aproximativ 120 mg/mL de anticorp anti-CD38;
 - d) de la aproximativ 40 mg/mL până la aproximativ 120 mg/mL de anticorp anti-CD38;
 - e) de la aproximativ 60 mg/mL până la aproximativ 120 mg/mL de anticorp anti-CD38;
 - f) de la aproximativ 80 mg/mL până la aproximativ 120 mg/mL de anticorp anti-CD38; sau
 - g) de la aproximativ 100 mg/mL până la aproximativ 120 mg/mL de anticorp anti-CD38.
- 4.** Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1-3, cuprinzând
 - a) aproximativ 20 mg/mL de anticorp anti-CD38;
 - b) aproximativ 100 mg/mL de anticorp anti-CD38; sau
 - c) aproximativ 120 mg/mL de anticorp anti-CD38.
- 5.** Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1-4, cuprinzând:
 - a) de la aproximativ 500 U/ml până la aproximativ 5.000 U/ml de hialuronidază;
 - b) de la aproximativ 1.000 U/ml până la aproximativ 5.000 U/ml de hialuronidază;
 - c) de la aproximativ 2.000 U/ml până la aproximativ 5.000 U/ml de hialuronidază;
 - d) de la aproximativ 500 U/ml până la aproximativ 2.000 U/ml de hialuronidază; sau
 - e) de la aproximativ 1.000 U/ml până la aproximativ 2.000 U/ml de hialuronidază.
- 6.** Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1-5, cuprinzând
 - a) aproximativ 500 U/ml de hialuronidază;
 - b) aproximativ 2.000 U/ml de hialuronidază; sau
 - c) aproximativ 5.000 U/ml de hialuronidază.
- 7.** Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1-6, în care anticorpul anti-CD38 cuprinde un lanț greu din SEQ ID NO: 12 și un lanț ușor din SEQ ID NO: 13.

8. Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1-7, cuprinzând:

a) de la aproximativ 20 mg/mL până la aproximativ 120 mg/mL de anticorp anti-CD38 cuprinzând VH din SEQ ID NO: 4 și VL din SEQ ID NO: 5 în aproximativ 25 mM acid acetic, aproximativ 60 mM clorură de sodiu, aproximativ 140 manitol și aproximativ 0,04% m/v polisorbit-20 (PS-20); la pH aproximativ 5,5; și hialuronidază în 10 mM L-histidină, 130 mM NaCl, 10 mM L-metionină, 0,02% Polisorbit-80, pH 6,5; sau

b) aproximativ 20 mg/mL de anticorp anti-CD38 cuprinzând VH din SEQ ID NO: 4 și VL din SEQ ID NO: 5 în aproximativ 25 mM acid acetic, aproximativ 60 mM clorură de sodiu, aproximativ 140 manitol și aproximativ 0,04% m/v polisorbit-20 (PS-20); la pH aproximativ 5,5; și hialuronidază în 10 mM L-histidină, 130 mM NaCl, 10 mM L-metionină, 0,02% Polisorbit-80, pH 6,5;

opțional în care hialuronidaza este rHuPH20 (SEQ ID NO: 22), care este opțional o combinație nefixată.

9. Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1-7, cuprinzând:

a) de la aproximativ 1 mg/mL până la aproximativ 180 mg/mL de anticorp anti-CD38 cuprinzând VH din SEQ ID NO: 4 și VL din SEQ ID NO: 5;

b) de la aproximativ 50 U/ml până la aproximativ 5.000 U/ml de hialuronidază;

c) de la aproximativ 5 mM până la aproximativ 50 mM histidină; și

d) de la aproximativ 50 mM până la aproximativ 400 mM sorbitol;

opțional:

i) cuprinzând în plus de la aproximativ 0,01% m/v până la aproximativ 0,1% PS-20; și/sau de la aproximativ 0,1 mg/mL până la aproximativ 2,5 mg/mL metionină; sau

ii) cuprinzând de la aproximativ 100 mg/mL până la aproximativ 120 mg/mL de anticorp anti-CD38 cuprinzând VH din SEQ ID NO: 4 și VL din SEQ ID NO: 5; de la aproximativ 50 U/ml până la aproximativ 5.000 U/ml de hialuronidază; aproximativ 10 mM histidină; și de la aproximativ 100 mM până la aproximativ 300 mM sorbitol; opțional cuprinzând în plus de la aproximativ 0,01% m/v până la aproximativ 0,04% m/v PS-20; și de la aproximativ 1 mg/mL până la aproximativ 2 mg/mL metionină.

10. Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1-7 sau 9, cuprinzând aproximativ 120 mg/mL de anticorp anti-CD38 cuprinzând VH din SEQ ID NO: 4 și VL din SEQ ID NO: 5; aproximativ 2.000 U/ml of rHuPH20; aproximativ 10 mM histidină; aproximativ 300 mM sorbitol; aproximativ 0,04% m/v PS-20; și aproximativ 1 mg/mL metionină; pH aproximativ 5,5.

11. Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1-10:

a) în care hialuronidaza este rHuPH20 (SEQ ID NO: 22); și/sau

b) care este într-o formă unitară de dozare.

12. O compoziție farmaceutică pentru utilizare într-o metodă de tratare a unui cancer la un subiect, în care metoda cuprinde administrarea compoziției farmaceutice subcutanat către subiect și în care compoziția farmaceutică cuprinde un anticorp anti-CD38 și o hialuronidază, în care:

- a) anticorpul cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu (VH) din SEQ ID NO: 4 și o regiune variabilă a lanțului ușor (VL) din SEQ ID NO: 5; și
- b) compoziția cuprinde aproximativ 1.800 mg de anticorp anti-CD38 și aproximativ 30.000 U de hialuronidază.

13. Compoziția farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 12:

- a) în care compoziția farmaceutică este o combinație fixată sau o combinație nefixată;
- b) în care compoziția farmaceutică cuprinde de la aproximativ 20 mg/mL până la aproximativ 160 mg/mL, de la aproximativ 20 mg/mL până la aproximativ 140 mg/mL, de la aproximativ 20 mg/mL până la aproximativ 120 mg/mL, de la aproximativ 40 mg/mL până la aproximativ 120 mg/mL, de la aproximativ 60 mg/mL până la aproximativ 120 mg/mL, de la aproximativ 80 mg/mL până la aproximativ 120 mg/mL, de la aproximativ 100 mg/mL până la aproximativ 120 mg/mL, aproximativ 20 mg/mL, aproximativ 100 mg/mL sau aproximativ 120 mg/mL de anticorp anti-CD38; și/sau
- c) în care compoziția farmaceutică cuprinde de la aproximativ 500 U/ml până la aproximativ 5.000 U/ml, de la aproximativ 1.000 U/ml până la aproximativ 5.000 U/ml, de la aproximativ 2.000 U/ml până la aproximativ 5.000 U/ml, de la aproximativ 50 U/ml până la aproximativ 2.000 U/ml, de la aproximativ 500 U/ml până la aproximativ 2.000 U/ml, de la aproximativ 1.000 U/ml până la aproximativ 2.000 U/ml, aproximativ 500 U/ml, aproximativ 2.000 U/ml sau aproximativ 5.000 U/ml de hialuronidază.

14. Compoziția farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 12 sau revendicarea 13, în care compoziția farmaceutică cuprinde:

- a) aproximativ 20 mg/mL de anticorp anti-CD38 cuprinzând VH din SEQ ID NO: 4 și VL din SEQ ID NO: 5, aproximativ 25 mM acid acetic, aproximativ 60 mM clorură de sodiu, aproximativ 140 mM manitol; și aproximativ 0,04% m/v polisorbit-20 (PS-20), pH aproximativ 5,5;
- b) de la aproximativ 1 mg/mL până la aproximativ 180 mg/mL de anticorp anti-CD38 cuprinzând VH din SEQ ID NO: 4 și VL din SEQ ID NO: 5, de la aproximativ 50 U/ml până la aproximativ 5.000 U/ml de hialuronidază, de la aproximativ 5 mM până la aproximativ 50 mM histidină și de la aproximativ 50 mM până la aproximativ 400 mM sorbitol, opțional cuprinzând în plus de la aproximativ 0,01% m/v până la aproximativ 0,1% m/v PS-20 și/sau de la aproximativ 0,1 mg/mL până la aproximativ 2,5 mg/mL metionină;
- c) de la aproximativ 100 mg/mL până la aproximativ 120 mg/mL de anticorp anti-CD38 cuprinzând VH din SEQ ID NO: 4 și VL din SEQ ID NO: 5, de la aproximativ 50 U/ml până la aproximativ 5.000 U/ml de hialuronidază, aproximativ 10 mM histidină și de la aproximativ 100 mM până la aproximativ 300 mM sorbitol, cuprinzând opțional în plus de la aproximativ 0,01% m/v până la aproximativ 0,04% m/v PS-20 și/sau de la aproximativ 1 mg/mL până la aproximativ 2 mg/mL metionină; sau
- d) aproximativ 120 mg/mL de anticorp anti-CD38 cuprinzând VH din SEQ ID NO: 4 și VL din SEQ ID NO: 5, aproximativ 2.000 U/ml de hialuronidază, aproximativ 10 mM histidină, aproximativ 300 mM sorbitol, aproximativ 0,04% m/v PS-20 și aproximativ 1 mg/mL metionină; pH aproximativ 5,5.

15. Compoziția farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 12-14:

- a) în care hialuronidaza este rHuPH20 (SEQ ID NO: 22);
- b) în care cancerul este:
 - i) o tumoare solidă; sau
 - ii) o malignitate hematologică pozitivă CD38, în care opțional malignitatea hematologică pozitivă CD38 este un mielom multiplu, un limfom folicular, un limfom

difuz cu celule B mari, o amiloidoză a lanțului ușor, un limfom non-Hodgkin, o leucemie limfoblastică acută, un limfom cu celulă manta, o leucemie mieloidă acută sau o leucemie limfocitară cronică, cum ar fi în care malignitatea hematologică pozitivă CD38 este mielomul multiplu;

c) administrarea suplimentară a unui al doilea agent terapeutic, de exemplu în care al doilea agent terapeutic este un inhibitor proteazom, un agent de alchilare sau un derivat de acid glutamic, sau combinații ale acestora, cum ar fi în care:

i) inhibitorul proteazom este bortezomib, carfilzomib sau ixazomib;

ii) agentul de alchilare este busulfan, ciclofosamidă, bendamustină, clorambucil, carboplatin, cisplatin, temozolomidă, melfalan, carmustină, lomustină, dacarbazină, oxaliplatin, ifosfamidă, mecloretamină, tiotepa, trabectedin sau streptozocin; și

iii) derivatul de acid glutamic este lenalidomidă, talidomidă sau pomalidomidă; și/sau

d) administrarea suplimentară a unui corticosteroid, în care opțional corticosteroidul este dexametazonă sau prednison, cum ar fi în care corticosteroidul este dexametazonă.

16. O formă de dozare unitară, cuprinzând

a) un anticorp anti-CD38 cuprinzând VH din SEQ ID NO: 4 și VL din SEQ ID NO: 5 într-o cantitate de aproximativ 1.800 mg;

b) o hialuronidază într-o cantitate de aproximativ 30.000 U;

c) histidină la o concentrație de la aproximativ 5 mM până la aproximativ 15 mM;

d) sorbitol la o concentrație de la aproximativ 100 mM până la aproximativ 300 mM;

e) PS-20 la o concentrație de la aproximativ 0,01% m/v până la aproximativ 0,04 % m/v; și

f) metionină la o concentrație de la aproximativ 1 mg/mL până la aproximativ 2 mg/mL, la un pH de aproximativ 5,5;

opțional în care:

i) histidina este prezentă la o concentrație de aproximativ 10 mM;

ii) sorbitolul este prezent la o concentrație de aproximativ 300 mM;

iii) polisorbatul este prezent la o concentrație de aproximativ 0,04% m/v;

iv) metionina este prezentă la o concentrație de aproximativ 1 mg/mL;

v) cuprinzând zaharoză la o concentrație de la aproximativ 100 mM până la aproximativ 200 mM; și/sau

vi) hialuronidaza este rHuPH20 (SEQ ID NO: 22).

17. Forma de dozare unitară conform revendicării 16, cuprinzând

a) anticorpul anti-CD38 cuprinzând VH din SEQ ID NO: 4 și VL din SEQ ID NO: 5 într-o cantitate de aproximativ 1.800 mg;

b) o hialuronidază într-o cantitate de aproximativ 30.000 U;

c) histidină la o concentrație de aproximativ 10 mM;

d) sorbitol la o concentrație de aproximativ 300 mM;

e) PS-20 la o concentrație de aproximativ 0,04 % m/v; și

f) metionină la o concentrație de aproximativ 1 mg/mL, la un pH de aproximativ 5,5.

18. Un recipient cuprinzând forma de dozare unitară conform revendicării 16 sau revendicării 17.

19. Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1-11, compoziția farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 12-15, forma de dozare unitară conform revendicării 16 sau revendicării 17, sau recipientul conform revendicării 18, în care anticorpul anti-CD38:

a) este de subtip IgG1/k; și/sau

b) induce uciderea celulelor tumorale care exprimă CD38 prin citotoxicitate mediată de celula dependentă de anticorp (ADCC), fagocitoză celulară dependentă de anticorp (ADCP), citotoxicitate dependentă de complement (CDC), apoptoză, sau modularea activității enzimatice a CD38.

20. Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 1-11, compoziția farmaceutică pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 12-15, forma de dozare unitară din revendicările 16 sau 17, sau recipientul conform revendicării 18, în care anticorpul anti-CD38 este daratumumab.