

1. O compoziție farmaceutică cuprinzând un anticorp anti-CD38 și o hialuronidază, în care:
a) anticorpul cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu (VH) cu SEQ ID NO: 4 și o regiune variabilă a lanțului ușor (VL) cu SEQ ID NO: 5; și

b) compoziția cuprinde aproximativ 1.800 mg de anticorp anti-CD38 și de la aproximativ 30.000 U până la aproximativ 45.000 U de hialuronidază.

2. Compoziția farmaceutică conform revendicării 1:

a) cuprinzând suplimentar un purtător acceptabil farmaceutic; și/sau

b) care esye o combinație fixată sau o combinație nefixată.

3. Compoziția farmaceutică conform revendicării 1 sau revendicării 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 din 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 în conformitate cu oricare din 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 în conformitate cu oricare din 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 în conformitate cu oricare din revendicările 1-6, cuprinzând aproximativ 45.000 U de hialuronidază.

8. Compoziția farmaceutică în conformitate cu oricare din revendicările 1-7, în care anticorpul anti-CD38 cuprinde un lanț greu al SEQ ID NO: 12 și un lanț ușor al SEQ ID NO: 13.

9. Compoziția farmaceutică în conformitate cu oricare din revendicările 1-8, cuprinzând de la aproximativ 20 mg/mL până la aproximativ 120 mg/mL de anticorp anti-CD38 cuprinzând VH a SEQ ID NO: 4 și VL a SEQ ID NO: 5 în aproximativ 25 mM acetic acid, aproximativ 60 mM clorură de sodiu, aproximativ 140 manitol și aproximativ 0.04% w/v polisorbitat-20 (PS-20); la pH de aproximativ 5,5; și aproximativ de la 30.000 U până la aproximativ 45.000 U de hialuronidază în 10 mM L-histidină, 130 mM NaCl, 10 mM L-metionină, 0,02% Polisorbitat-80, pH 6,5, în care opțional hialuronidaza este rHuPH20 (SEQ ID NO: 22), care opțional este o combinație nefixată.

10. Compoziția farmaceutică în conformitate cu oricare din revendicările 1-8, cuprinzând

a) aproximativ 20 mg/mL de anticorp anti-CD38 cuprinzând VH a SEQ ID NO: 4 și VL a SEQ ID NO: 5 în aproximativ 25 mM acetic acid, aproximativ 60 mM clorură de sodiu, aproximativ 140 manitol și aproximativ 0,04% w/v polisorbitat-20 (PS-20); la pH de aproximativ 5,5; și

b) aproximativ 45.000 U de hialuronidază în 10 mM L-histidină, 130 mM NaCl, 10 mM L-metionină, 0,02% Polisorbitat-80, pH 6,5,

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

11. Compoziția farmaceutică în conformitate cu oricare din revendicările 1-8, cuprinzând:

a) de la aproximativ 1 mg/mL până la aproximativ 180 mg/mL de anticorp anti-CD38 cuprinzând VH a SEQ ID NO: 4 și VL a 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 opțional de la aproximativ 0,01% w/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 a SEQ ID NO: 4 și VL a 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 suplimentar de la aproximativ 0,01% w/v până la aproximativ 0,04% w/v PS-20; și de la aproximativ 1 mg/mL până la aproximativ 2 mg/mL metionină.

12. Compoziția farmaceutică în conformitate cu oricare din revendicările 1-8 sau 11, cuprinzând aproximativ 100 mg/mL de anticorp anti-CD38 cuprinzând VH a SEQ ID NO: 4 și VL a SEQ ID

NO: 5; aproximativ 2.000 U/ml de rHuPH20; aproximativ 10 mM histidină; aproximativ 300 mM sorbitol; aproximativ 0,04% w/v PS-20; și aproximativ 1 mg/mL metionină; pH de aproximativ 5,5.

13. Compoziția farmaceutică în conformitate cu oricare din revendicările 1-12:

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

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

14. O compoziție farmaceutică pentru utilizare într-o metodă de tratare a cancerului la un subject, în care metoda cuprinde administrarea compoziției farmaceutice subcutanat unui subject și în care compoziția farmaceutică cuprinde un anticorp anti-CD38 și o hialuronidaza, în care:

a) anticorpul cuprinde o regiune variabilă a lanțului greu (VH) a SEQ ID NO: 4 și o regiune variabilă al lanțului ușor (VL) a SEQ ID NO: 5; și

b) compoziția cuprinde aproximativ 1.800 mg de anticorp anti-CD38 și de la aproximativ 30.000 U până la aproximativ 45.000 U de hialuronidază.

15. Compoziția farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 14:

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;

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; și/sau

d) în care compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 1.800 mg de anticorp anti-CD38 și aproximativ 45.000 U de hialuronidază.

16. Compoziția farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 14 sau cu revendicarea 15, în care compoziția farmaceutică cuprinde:

a) aproximativ 20 mg/mL de anticorp anti-CD38 cuprinzând VH a SEQ ID NO: 4 și VL a SEQ ID NO: 5, de la aproximativ 30.000 U până la aproximativ 45.000 U de hialuronidază, aproximativ 25 mM acetic acid, aproximativ 60 mM clorură de sodiu, aproximativ 140 mM manitol; și aproximativ 0,04% w/v polisorbitat-20 (PS-20), pH de aproximativ 5,5;

b) de la aproximativ 1 mg/mL până la aproximativ 180 mg/mL de anticorp anti-CD38 cuprinzând VH a SEQ ID NO: 4 și VL a 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, cuprinzând opțional suplimentar de la aproximativ 0,01% w/v până la aproximativ 0,1% w/v PS-20 și/sau de la aproximativ 0,1 mg/mL până la aproximativ 2,5 mg/mL metionină; sau

c) de la aproximativ 100 mg/mL până la aproximativ 120 mg/mL de anticorp anti-CD38 cuprinzând VH a SEQ ID NO: 4 și VL a 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 suplimentar de la aproximativ 0,01% w/v până la aproximativ 0,04% w/v PS-20 și/sau de la aproximativ 1 mg/mL până la aproximativ 2 mg/mL metionină.

17. Compoziția farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările 14-16:

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

b) în care cancerul is:

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 celule manta, o leucemie mieloidă acută sau o leucemie limfocitară cronică, cum ar fi în care malignitatea hematologică pozitivă CD38 este mielom multiplu;

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

i) inhibitorul de proteazom este bortezomib, carfilzomib sau ixazomib;

ii) agentul de alchilare este busulfan, ciclofosfamidă, 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.

18. O formă de dozare unitară, cuprinzând

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

b) o hialuronidază într-o cantitate de la aproximativ 30.000 U până la aproximativ 45.000 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% w/v până la aproximativ 0,04 % w/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;

în care opțional:

- i) histidina este prezenta 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% w/v;
- iv) metionina este prezentă la o concentrație de aproximativ 1 mg/mL;
- v) cuprinzând sucroză la o concentrație de la aproximativ 100 mM până la aproximativ 200 mM; și/sau
- vi) hialuronidaza este rHuPH20 (SEQ ID NO: 22).

19. Un container cuprinzând forma de dozare unitară de la revendicarea 18.

20. Compoziția farmaceutică în conformitate cu oricare din revendicările 1-13, compoziția farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu oricare din revendicările 14-17, forma de dozare unitară conform cu revendicarea 18, sau containerul conform revendicării 19, în care anticorpul anti-CD38:

a) este din subtipul IgG1/κ; și/sau

b) induce uciderea celulelor tumorale care exprimă CD38 prin citotoxicitatea mediată de celulele dependente de anticorp (ADCC), fagocitoza celulelor dependente de anticorp (ADCP), citotoxicitatea dependentă de complement (CDC), apoptoză, sau modularea activității enzimatică CD38.

21. Compoziția farmaceutică în conformitate cu oricare din revendicările 1-13, compoziția farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările 14-17, forma de dozare unitară din revendicarea 18, sau containerul din revendicarea 19, în care anticorpul anti-CD38 este daratumumab.