



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3600419 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/4406 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.11.06
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.08.09
(86)	European Application Nr.	18771465.4
(86)	European Filing Date	2018.03.14
(87)	The European Application's Publication Date	2020.02.05
(30)	Priority	2017.03.20, US, 201762473731 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
(73)	Proprietor	Vaccinex, Inc., 1895 Mt. Hope Avenue, Rochester, NY 14620, USA
(72)	Inventor	EVANS, Elizabeth, 41 Main Street, Bloomfield, New York 14469, USA SMITH, Ernest S., 67 Longton Place, West Henrietta, New York 14586, USA ZAUDERER, Maurice, 44 Woodland Road, Pittsford, New York 14534, USA
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **TREATMENT OF CANCER WITH A SEMAPHORIN-4D ANTIBODY IN COMBINATION WITH AN EPIGENETIC MODULATING AGENT**

(56) References
Cited: WO-A1-2016/010879
 WO-A2-2016/054555
 US-A1- 2008 219 971
 US-A1- 2014 072 578
 US-A1- 2016 115 240
 XING-DONG XU ET AL: "Suberoylanilide hydroxamic acid, an inhibitor of histone deacetylase, suppresses vasculogenic mimicry and proliferation of highly aggressive pancreatic cancer PaTu8988 cells", BMC CANCER, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 14, no. 1, 27 May 2014 (2014-05-27), page 373, XP021187565, ISSN: 1471-2407, DOI: 10.1186/1471-2407-14-373
 TOMAS ECKSCHLAGER ET AL: "Histone Deacetylase Inhibitors as Anticancer Drugs", INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES, vol. 18, no. 7, 1 July 2017 (2017-07-01), page 1414, XP055465379, DOI: 10.3390/ijms18071414

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. Et isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav som spesifikt binder
5 seg til semaforin-4D (SEMA4D) og inhiberer SEMA4D-interaksjon med dets
reseptor for bruk for å hemme, forsinke eller redusere malign cellevekst hos et
individ med kreft, i kombinasjon med en effektiv mengde av et epigenetisk
modulerende middel valgt fra en histon-deacetylase (HDAC)-inhibitor (HDACi)
innbefattende Chidamid, Belinostat, Valproinsyre eller et salt derav,
10 Mocetinostat, Abexinostat, Entinostat, Pracinostat, Resminostat, Givinostat,
Quisinostat, Kevetrin, CUDCAR-101, AR-42, Tefinostat (CHR-2845), CHR-
3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215 eller ACY-241; en DNA-
metyltransferase (DNMT) inhibitor (DNMTi); eller hvilken som helst
kombinasjon derav.
- 15
2. En kombinasjonsterapi for bruk for å hemme, forsinke eller redusere malign
cellevekst hos et individ med kreft, hvor kombinasjonsterapien innbefatter (a) et
isolert antistoff eller antigenbindende fragment derav som spesifikt binder seg
til semaforin-4D (SEMA4D) og inhiberer SEMA4D-interaksjon med sin reseptor
20 og (b) en effektiv mengde av et epigenetisk modulerende middel, hvor det
epigenetisk modulerende middelet er valgt fra en histon-deacetylase (HDAC)-
inhibitor (HDACi) innbefattende Chidamid, Belinostat, Valproinsyre eller et salt
derav, Mocetinostat, Abexinostat, Entinostat, Pracinostat, Resminostat,
Givinostat, Quisinostat, Kevetrin, CUDC-101, AR-42, Tefinostat (CHR-2845),
25 CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215 eller ACY-241; en DNA-
metyltransferase (DNMT) inhibitor (DNMTi); eller hvilken som helst
kombinasjon derav.
3. Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav for bruk i henhold til
30 krav 1, eller kombinasjonsterapi for bruk i henhold til krav 2, hvor reseptoren er
Plexin-B1, Plexin-B2 eller CD72.
4. Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav, eller
kombinasjonsterapien, for bruk i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 3,

hvor antistoffet eller fragmentet derav inhiberer SEMA4D-mediert Plexin-B1 signaltransduksjon.

- 5 **5.** Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav, eller kombinasjonsterapien, for bruk i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor antistoffet eller fragmentet derav omfatter en variabel tung kjede (VH) innbefattende VH CDRs 1-3 omfattende henholdsvis SEQ ID NO: 2, 3 og 4, og en variabel lett kjede (VL) omfattende VL CDRs 1-3 omfattende henholdsvis SEQ ID NO: 6, 7 og 8.
- 10 **6.** Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav, eller kombinasjonsterapien, for bruk i henhold til krav 5, hvor VH og VL omfatter henholdsvis SEQ ID NO: 1 og SEQ ID NO: 5, eller SEQ ID NO: 9 og SEQ. ID NO: 10.
- 15 **7.** Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav, eller kombinasjonsterapien, for bruk i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor HDACi er Entinostat (Pyridin-3-ylmetyl N-[[4-[(2-aminofenyl)karbamoyl]fenyl]metyl]karbamat).
- 20 **8.** Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav, eller kombinasjonsterapien, for bruk i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor det epigenetiske modulerende middelet omfatter en DNA-metyltransferase (DNMT)-inhibitor (DNMTi).
- 25 **9.** Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav, eller kombinasjonsterapien, for bruk i henhold til krav 8, hvor DNMT omfatter DNMT1, DNMT-3a, DNMT-3b, eller en hvilken som helst kombinasjon derav.
- 30 **10.** Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav, eller kombinasjonsterapien, for bruk i henhold til krav 8 eller 9, hvor DNMTi er en nukleosidanalogue, et antisense-oligonukleotid, en liten molekyl enzyminhibitor, eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

11. Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav, eller kombinasjonsterapien, for bruk i henhold til krav 8 eller 10, hvor DNMTi omfatter azacytidin, decitabin, zebularin, 8SGI-110, epigallocatechin gallat, MG98, RG108, prokainamid, hydralazin, enhver kombinasjon derav, eller et
5 hvilket som helst salt, krystall, amorf struktur, hydrat, derivat, metabolitt, isomer eller pro-drug derav.

12. Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav, eller kombinasjonsterapien, for bruk i henhold til krav 10, hvor DNMTi er azacytidin.

10

13. Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav, eller kombinasjonsterapien, for anvendelse i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor kreften omfatter en fast tumor, en hematologisk malignitet, enhver metastase derav, eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

15

14. Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav, eller kombinasjonsterapien, for bruk i henhold til krav 13, hvor kreften omfatter en fast svulst valgt fra gruppen bestående av plateepitelkarsinom, adenokarsinom, basalcellekarsinom, nyrecellekarsinom, duktalkarsinom i brystet,
20 bløtvevssarkom, osteosarkom, melanom, småcellet lungekreft, ikke-småcellet lungekreft, adenokarsinom i lungene, kreft i bukhinnen, hepatocellulært karsinom, gastrointestinal kreft, magekreft, kreft i bukspyttkjertelen, nevroendokrin kreft, glioblastom, livmorhalskreft, eggstokkreft, leverkreft, blærekreft, hjernekreft, hepatom, brystkreft, tykktarmskreft, kolorektal kreft,
25 endometrie- eller livmorkreft, spiserørskreft, spyttkjertelkarsinom, nyrekreft, leverkreft, prostatakreft, vulval kreft, kreft i skjoldbruskkjertelen, hode- og nakkekreft, eventuelle metastaser derav, eller en hvilken som helst kombinasjon derav, eller en hematologisk malignitet eller metastase derav valgt fra leukemi, lymfom, myelom, akutt myeloid leukemi, kronisk myeloid leukemi,
30 akutt lymfatisk leukemi, kronisk lymfatisk leukemi, hårcelleleukemi, Hodgkin-lymfom, non-Hodgkin-lymfom, multippelt myelom, eventuelle metastaser derav, eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

15. Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav, eller kombinasjonsterapien, for bruk i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 14, hvor:

- (a) det isolerte antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav som spesifikt binder seg til semaforin-4D (SEMA4D) omfatter en VH som omfatter aminosyresekvensen SEQ ID NO: 1 og en VL som omfatter aminosyresekvensen SEQ ID NO: 5, og
- (b) det epigenetiske modulerende middelet omfatter HDACi Entinostat eller DNMTi-azacytidin.

10

16. En farmasøytisk sammensetning omfattende en effektiv mengde av et isolert antistoff eller et antigenbindende fragment derav som spesifikt binder seg til semaforin-4D (SEMA4D) og en effektiv mengde av et epigenetisk modulerende middel valgt fra en histon-deacetylase (HDAC)-hemmer (HDACi) omfattende Chidamid , Belinostat, Valproinsyre eller et salt derav, Mocetinostat, Abexinostat, Entinostat, Pracinostat, Resminostat, Givinostat, Quisinostat, Kevetrin, CUDC-101, AR-42, Tefinostat (CHR-2845), CHR-3996, 4SC-202, CG2007845, ACY-1215 eller ACY-241; en DNA-metyltransferase (DNMT) inhibitor (DNMTi); eller hvilken som helst kombinasjon derav.

20

17. Den farmasøytiske sammensetningen i henhold til krav 16, hvor antistoffet eller fragmentet derav omfatter en variabel tung kjede (VH) omfattende VH CDRs 1-3 omfattende henholdsvis SEQ ID NO: 2, 3 og 4, og en variabel lett kjede (VL) omfattende VL CDR-er 1-3 som omfatter henholdsvis SEQ ID NO: 6, 7 og 8.

25