



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3356827 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G01N 33/574 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.02.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.12.06
(86)	European Application Nr.	16779036.9
(86)	European Filing Date	2016.09.30
(87)	The European Application's Publication Date	2018.08.08
(30)	Priority	2015.10.02, GB, 201517527 2016.04.29, GB, 201607800
(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	Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Sanderring 2, 97070 Würzburg, Tyskland
(72)	Inventor	WISCHHUSEN, Jörg, Leutfresserweg 14a, 97082 Würzburg, Tyskland HAAKE, Markus, Riedstraße 16, 97230 Estenfeld, Tyskland DUMMER, Reinhard, Krähbühlstraße 78, 8044 Zürich, Sveits MEHLING, Matthias, Schauenburgerstraße 14, 4052 Basel, Sveits
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	GDF-15 AS A DIAGNOSTIC MARKER TO PREDICT THE CLINICAL OUTCOME OF A TREATMENT WITH IMMUNE CHECKPOINT BLOCKERS
(56)	References Cited:	WO-A1-2015/144855 US-A1- 2014 271 546 WO-A2-2015/108907 WO-A2-2012/162561 WO-A1-2014/049087 SUNG JIN HUH ET AL: "Tumorigenesis and Neoplastic Progression Macrophage Inhibitory Cytokine-1 Regulates Melanoma Vascular Development", AM J PATHOL, vol. 176, 1 June 2010 (2010-06-01), pages 2948-2957, XP055330224, J. CORRE ET AL: "Concise Review: Growth Differentiation Factor 15 in Pathology: A Clinical Role?", STEM CELLS TRANSLATIONAL MEDICINE : SCTM, vol. 2, no. 12, 1 December 2013 (2013-12-01), pages 946-952, XP055330730, Durham ISSN: 2157-6564, DOI: 10.5966/sctm.2013-0055 JAYASHREE P JOSHI ET AL: "Growth differentiation factor 15 (GDF15)-mediated HER2 phosphorylation reduces trastuzumab sensitivity of HER2-overexpressing breast cancer cells", BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, ELSEVIER, US, vol. 82, no. 9, 14 July 2011 (2011-07-14), pages 1090-1099, XP028326986, ISSN: 0006-2952, DOI: 10.1016/J.BCP.2011.07.082 [retrieved on 2011-07-23]

PERNELLE LAVAUD ET AL: "Strategies to overcome trastuzumab resistance in HER2-overexpressing breast cancers: focus on new data from clinical trials", BMC MEDICINE, vol. 107, no. 1, 1 December 2014 (2014-12-01), page 1547, XP055330736, DOI: 10.1073/pnas.0908801107

DAVID A REARDON ET AL: "An update on vaccine therapy and other immunotherapeutic approaches for glioblastoma", EXPERT REVIEW OF VACCINES, vol. 12, no. 6, 1 June 2013 (2013-06-01), pages 597-615, XP055277339, GB ISSN: 1476-0584, DOI: 10.1586/erv.13.41

MURIELLE MIMEAULT ET AL: "Divergent molecular mechanisms underlying the pleiotropic functions of macrophage inhibitory cytokine-1 in cancer", JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY, vol. 224, no. 3, 12 May 2010 (2010-05-12), pages 626-635, XP055330227, US ISSN: 0021-9541, DOI: 10.1002/jcp.22196

RUI-RU JI ET AL: "An immune-active tumor microenvironment favors clinical response to ipilimumab", CANCER IMMUNOLOGY, IMMUNOTHERAPY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 61, no. 7, 7 December 2011 (2011-12-07), pages 1019-1031, XP035074379, ISSN: 1432-0851, DOI: 10.1007/S00262-011-1172-6

L. ZHAO ET AL: "Identification of Candidate Biomarkers of Therapeutic Response to Docetaxel by Proteomic Profiling", CANCER RESEARCH, vol. 69, no. 19, 1 October 2009 (2009-10-01), pages 7696-7703, XP055004734, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4901

Suzanne I. Topalian ET AL: "Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy", CANCER CELL, vol. 27, no. 4, 1 April 2015 (2015-04-01), pages 450-461, XP055372181, US ISSN: 1535-6108, DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001

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. Fremgangsmåte for å forutsi sannsynligheten for en behandlingsrespons hos en menneskelig kreftpasient på en immunsjekkpunktblokkerbehandling, hvori fremgangsmåten omfatter trinnene:

- a) å bestemme nivået av hGDF-15 i en human blodprøve oppnådd fra nevnte pasient; og
- b) å forutsi nevnte sannsynlighet for en behandlingsrespons basert på det bestemte nivået av hGDF-15 i nevnte humane blodprøve; hvori et redusert nivå av hGDF-15 i nevnte humane blodprøve indikerer en økt sannsynlighet for en behandlingsrespons, og hvori kreften er en solid kreft;

hvori immunsjekkpunktblokkeren er valgt fra en eller flere av følgende grupper bestående av:

- i) en inhibitor av human PD-1, inhibitoren er fortrinnsvis et monoklonalt antistoff som er i stand til å binde til humant PD-1, eller en antigenbindende del derav; og
- ii) en inhibitor av human PD-L1, inhibitoren er fortrinnsvis et monoklonalt antistoff som er i stand til å binde til humant PD-L1, eller en antigenbindende del derav.

2. Fremgangsmåte for å forutsi sannsynligheten for overlevelse av en menneskelig kreftpasient etter en immunsjekkpunktblokkerbehandling, hvori fremgangsmåten omfatter trinnene:

- a) å bestemme nivået av hGDF-15 i en human blodprøve oppnådd fra nevnte pasient; og
- b) å forutsi nevnte sannsynlighet for overlevelse basert på det bestemte nivået av hGDF-15 i nevnte humane blodprøve; hvori et redusert nivå av hGDF-15 i nevnte humane blodprøve indikerer en økt sannsynlighet for overlevelse, og hvori kreften er en solid kreft;

hvori immunsjekkpunktblokkeren er valgt fra en eller flere av følgende grupper bestående av:

- i) en inhibitor av human PD-1, inhibitoren er fortrinnsvis et monoklonalt antistoff som er i stand til å binde til humant PD-1, eller en antigenbindende del derav; og
- ii) en inhibitor av human PD-L1, inhibitoren er fortrinnsvis et monoklonalt antistoff som er i stand til å binde til humant PD-L1, eller en antigenbindende del derav.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori trinn b) omfatter å sammenligne nevnte nivå av hGDF-15 bestemt i trinn a) med et hGDF-15 terskelnivå, hvori nevnte sannsynlighet er forutsagt basert på sammenligningen av nevnte nivå av hGDF-15 bestemt i trinn a) med hGDF-15-terskelnivået; og hvori et nivå av hGDF-15 i nevnte humane blodprøve som er redusert sammenlignet med nevnte hGDF-15 terskelnivå indikerer at nevnte sannsynlighet er økt sammenlignet med en sannsynlighet på eller over nevnte hGDF-15 terskelnivå.

4. Fremgangsmåten ifølge krav 1, 2 eller 3, hvori den humane blodprøven er en human serumprøve, og fortrinnsvis hvori hGDF-15-terskelnivået er et hGDF-15-nivå valgt fra området mellom 1,2 ng/ml og 8,0 ng /ml, eller hvor hGDF-15-terskelnivået er et hGDF-15-nivå valgt fra området mellom 1,5 ng/ml og 7,0 ng/ml, eller hvor hGDF-15 hGDF-15-terskelnivået er et hGDF-15-nivå valgt fra området mellom 2,0 ng/ml og 6,0 ng/ml, eller hvor hGDF-15-terskelnivået er et hGDF-15-nivå valgt fra området mellom 2,5 ng/ml og 5,0 ng/ml, eller hvori hGDF-15-terskelnivået er et hGDF-15-nivå valgt fra området

mellom 3,0 ng/ml og 4,0 ng/ml.

5. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori et redusert nivå av hGDF-15 i nevnte humane blodprøve sammenlignet med nevnte hGDF-15 terskelnivå indikerer at nevnte økte sannsynlighet er en sannsynlighet på høyere enn 5 %, høyere enn 10 %, høyere enn 20 %, høyere enn 30 %, høyere enn 40 %, høyere enn 50 %, høyere enn 60 %, høyere enn 70 %, høyere enn 80 %, eller høyere enn 90 %.

6. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av de foregående kravene,

hvor den solide kreften er valgt fra gruppen bestående av melanom, tykktarmskreft, prostatakreft, hode- og halskreft, urotelkreft, magekreft, kreft i bukspyttkjertelen, leverkreft, testikkelkreft, eggstokkreft, endometriekreft, livmorhalskreft, hjernekreft, brystkreft, magekreft, nyrecellekarsinom, Ewings sarkom, ikke-småcellet lungekreft og småcellet lungekreft, hvor kreften fortrinnsvis velges fra gruppen som består av melanom, tykktarmskreft, prostatakreft, hode- og halskreft, urotelkreft, magekreft, kreft i bukspyttkjertelen, leverkreft, testikkelkreft, eggstokkreft, endometriekreft og livmorhalskreft, og hvor kreften er mer foretrukket valgt fra gruppen som består av melanom, tykktarmskreft, prostatakreft, hode- og halskreft, urotelkreft og magekreft, og/eller
hvor kreften er valgt fra gruppen bestående av melanom, oralt plateepitelkarsinom, magekreft og prostatakreft.

7. Fremgangsmåten ifølge krav 6, hvor kreften er melanom og hGDF-15-terskelnivået er et hGDF-15-nivå valgt fra området mellom 3,0 ng/ml og 4,0 ng/ml, hvor hGDF-15-terskelnivået fortrinnsvis er et hGDF-15-nivå valgt fra området mellom 3,2 ng/ml og 3,7 ng/ml, og hvor hGDF-15-terskelnivået mest foretrukket er et hGDF-15-nivå på 3,4 ng/ml.

8. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori trinn a) omfatter å bestemme nivået av hGDF-15 ved å bruke ett eller flere antistoffer som er i stand til å binde til hGDF-15 eller en antigenbindende del derav, og hvori det ene eller flere antistoff i stand til å binde til hGDF-15 eller den antigenbindende delen derav danner fortrinnsvis et kompleks med hGDF-15,

og/eller hvori ett eller flere antistoffer omfatter minst ett polyklonalt antistoff, og/eller hvori det ene eller flere antistoff eller den antigenbindende delen omfatter minst ett monoklonalt antistoff eller en antigenbindende del derav, og hvori bindingen fortrinnsvis binder til en konformasjonell eller diskontinuerlig epitop på hGDF-15 som er omfattet av aminosyresekvensene til SEKV ID NR: 25 og SEKV ID NR: 26, og hvori fortrinnsvis antistoffet eller den antigenbindende delen derav omfatter et tungkjede variabelt domene som omfatter en CDR1-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 3, en CDR2-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 4 og en CDR3-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 5, og antistoffet eller den antigenbindende delen derav omfatter et lett kjede variabelt domene som omfatter et CDR1-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 6, en CDR2-region som omfatter aminosyresekvensen ser-ala-ser og en CDR3-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 7.

9. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori

den humane blodprøven oppnådd fra den menneskelige pasienten er en prøve fra en pasient som har mottatt nevnte immunsjekkpunktblokker, og hvor den

humane blodprøven oppnådd fra den menneskelige pasienten fortrinnsvis inneholder immunsjekkpunktblokkeren og/eller biologiske metabolitter derav, eller hvor den humane blodprøven fra den menneskelige pasienten er en prøve fra en pasient som ikke har mottatt noen immunsjekkpunktblokkering, eller hvor fremgangsmåten brukes for en pasient som er gjenstand for en immunsjekkpunktblokkerbehandling av den solide kreften eller en annen behandling av den solide kreften, hvori verken immunsjekkpunktblokkerbehandlingstrinn eller noen andre behandlingstrinn utgjør en del av fremgangsmåten.

10. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori fremgangsmåten er en *in vitro* fremgangsmåte.

11. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori i trinn a), bestemmes nivået av hGDF-15 i den humane blodprøven ved en enzymkoblet immunosorbentanalyse.

12. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1-10, hvori i trinn a), bestemmes nivået av hGDF-15 i den humane blodprøven ved en elektrokjemiluminescensanalyse, og

hvori elektrokjemiluminescensanalysen fortrinnsvis er en sandwich-deteksjonsmetode som omfatter et trinn med å danne et deteksjonskompleks mellom

- (A) streptavidin-belagte perler eller streptavidin-belagte paramagnetiske nanopartikler;
- (B) et biotinyllert første antistoff eller antigenbindende del derav som er i stand til å binde til hGDF-15;
- (C) hGDF-15 fra prøven; og
- (D) et ruteniumkompleks-merket andre antistoff eller antigenbindende del derav som er i stand til å binde til hGDF-15;

hvori deteksjonskomplekset har strukturen (A)-(B)-(C)-(D), og hvori det biotinyllerte første antistoffet eller antigenbindende del derav binder seg til en første hGDF-15-epitop og det rutheniumkompleks-merkede andre antistoff eller antigenbindende del derav binder til en andre hGDF-15-epitop som er forskjellig fra den første hGDF-15-epitopen, hvori fremgangsmåten videre omfatter et trinn med påvisning av deteksjonskomplekset ved å måle elektrokjemiluminescens, og hvori nivået av hGDF-15 i den humane blodprøven bestemmes basert på elektrokjemiluminescensmålingen.

13. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1 og 3-12, hvori den humane blodprøven er en human serumprøve, og hvori sannsynligheten for en behandlingsrespons er forutsagt ved bruk av et oddsforhold på 0,389 for serumnivåer av hGDF-15 i ng/ml som en kontinuerlig prediktor med et 95 % konfidensintervall på fra 0,159 til 0,698.

14. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1 og 3-13, hvori behandlingsresponsen er en respons i henhold til RECIST-kriteriene, versjon 1.1.

15. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 2-12, hvori sannsynligheten for overlevelse er forutsagt ved å bruke et Hazard forhold med total overlevelse som utfallsvariabel og GDF-15 som kontinuerlig prediktor, og hvori det er forutsagt at per 1 ng/ml økning i GDF-15 serumnivåer, øker risikoen for å dø med en faktor på 1,27 med et

95 % konfidensintervall på fra 1,10 til 1,47.

16. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 8 til 15, hvori i trinn a), bestemmes nivået av hGDF-15 ved å fange hGDF-15 med et monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 8 og ved å påvise hGDF-15 med et polyklonalt antistoff, eller ved å påvise hGDF-15 med et monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav som binder seg til en annen epitop enn antistoffet som fanger hGDF-15.

17. Apparat konfigurert for å utføre fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1-16, hvori apparatet er en elektrokjemiluminescensanalysator konfigurert til å utføre fremgangsmåten ifølge krav 12.

18. Bruk av et deteksjonssett i en fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-16, hvor settet omfatter:

- (i) streptavidin-belagte perler;
 - (ii) et biotinyllert første antistoff eller antigenbindende del derav som er i stand til å binde til hGDF-15;
 - (iii) rekombinant hGDF-15;
 - (iv) et ruteniumkompleks-merket andre antistoff eller antigenbindende del derav som er i stand til å binde til hGDF-15; og valgfritt
 - (v) instruksjoner for bruk i en fremgangsmåte ifølge kravene 1-16, hvori det biotinyllerte første antistoffet eller den antigenbindende delen derav er i stand til å binde seg til en første hGDF-15-epitop og det ruteniumkompleks-merkede andre antistoffet eller den antigenbindende delen derav er i stand til å binde seg til en andre hGDF-15-epitop som er forskjellig fra nevnte første hGDF-15 epitop,
- fortrinnsvis hvor ett av det første antistoffet eller antigenbindende del derav som er i stand til å binde til hGDF-15 og andre antistoff eller antigenbindende del derav som er i stand til å binde til hGDF-15 er et monoklonalt antistoff eller antigenbindende del derav, hvori bindingen er binding til en konformasjons- eller diskontinuerlig epitop på hGDF-15 som er omfattet av aminosyresekvensene til SEKV ID NR: 25 og SEKV ID NR: 26, og hvori fortrinnsvis, det monoklonale antistoffet eller antigenbindende del derav omfatter et tungkjede variabelt domene som omfatter en CDR1-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 3, en CDR2-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 4 og en CDR3-region omfattende aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 5, og det monoklonale antistoffet eller antigenbindende del derav omfatter et lett kjede variabelt domene som omfatter en CDR1-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 6, en CDR2-region som omfatter aminosyresekvens ser-ala-ser og en CDR3-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 7.

19. Bruk av et sett i en in vitro-fremgangsmåte for prediksjon av en respons fra en human kreftpasient på en immunsjekkpunktblokker ifølge kravene 1 og 3-16, hvori kreften er en solid kreft, hvori immunsjekkpunktblokkeren er som definert i krav 1, hvori settet er et deteksjonssett som omfatter:

- (i) streptavidin-belagte perler;
- (ii) et biotinyllert første antistoff eller antigenbindende del derav som er i stand til å binde til hGDF-15;
- (iii) rekombinant hGDF-15;
- (iv) et ruteniumkompleks-merket andre antistoff eller antigenbindende del derav som er i stand til å binde til hGDF-15; og valgfritt
- (v) instruksjoner for bruk i en fremgangsmåte ifølge kravene 1 og 3-16,

hvor det biotinylerte første antistoffet eller den antigenbindende delen derav er i stand til å binde seg til en første hGDF-15-epitop og det ruteniumkompleks-merkede andre antistoffet eller den antigenbindende delen derav er i stand til å binde seg til en andre hGDF-15-epitop som er forskjellig fra nevnte første hGDF-15 epitop,

fortrinnsvis hvor ett av det første antistoffet eller antigenbindende del derav som er i stand til å binde til hGDF-15 og andre antistoff eller antigenbindende del derav som er i stand til å binde til hGDF-15 er et monoklonalt antistoff eller antigenbindende del derav, hvori bindingen er bindende til en konformasjons- eller diskontinuerlig epitop på hGDF-15 som er omfattet av aminosyresekvensene til SEKV ID NR: 25 og SEKV ID NR: 26, og hvori fortrinnsvis, det monoklonale antistoffet eller antigenbindende del derav omfatter et tungkjede variabelt domene som omfatter en CDR1-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 3, en CDR2-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 4 og en CDR3-region omfattende aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 5, og det monoklonale antistoffet eller antigenbindende del derav omfatter et lett kjede variabelt domene som omfatter en CDR1-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 6, en CDR2-region som omfatter aminosyresekvens ser-ala-ser og en CDR3-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 7.

20. Bruk av et sett i en in vitro-fremgangsmåte for prediksjon av sannsynligheten for overlevelse av en human kreftpasient etter en immunsjekkpunktblokkerbehandling ifølge kravene 2-16,

der kreften er en solid kreft,
hvor immunsjekkpunktblokkeren er som definert i krav 2,
hvor settet er et deteksjonssett som omfatter:

- (i) streptavidin-belagte perler;
- (ii) et biotinylert første antistoff eller antigenbindende del derav som er i stand til å binde til hGDF-15;
- (iii) rekombinant hGDF-15;
- (iv) et ruteniumkompleks-merket andre antistoff eller antigenbindende del derav som er i stand til å binde til hGDF-15; og valgfritt
- (v) instruksjoner for bruk i en fremgangsmåte ifølge kravene 2-16,

hvor det biotinylerte første antistoffet eller antigenbindende del derav er i stand til å binde seg til en første hGDF-15 epitop og det ruteniumkompleks-merkede andre antistoffet eller antigenbindende delen derav er i stand til å binde seg til en andre hGDF-15 epitop som er forskjellig fra nevnte første hGDF-15 epitop, fortrinnsvis hvor ett av det første antistoffet eller antigenbindende del derav som er i stand til å binde til hGDF-15 og andre antistoff eller antigenbindende del derav som er i stand til å binde til hGDF-15 er et monoklonalt antistoff eller antigenbindende del derav, hvori bindingen binder seg til en konformasjons- eller diskontinuerlig epitop på hGDF-15 som er omfattet av aminosyresekvensene til SEKV ID NR: 25 og SEKV ID NR: 26, og hvori fortrinnsvis, det monoklonale antistoffet eller antigenbindende del derav omfatter et tungkjede variabelt domene som omfatter en CDR1-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 3, en CDR2-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 4 og en CDR3-region omfattende aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 5, og det monoklonale antistoffet eller antigenbindende del derav omfatter et lett kjede variabelt domene som omfatter en CDR1-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 6, en CDR2-region som omfatter aminosyresekvens ser-ala-ser og en CDR3-region som omfatter aminosyresekvensen til SEKV ID NR: 7.