



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3384052 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12Q 1/68 (2018.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61P 35/00 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.09.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.04.15
(86)	European Application Nr.	16871163.8
(86)	European Filing Date	2016.09.09
(87)	The European Application's Publication Date	2018.10.10
(30)	Priority	2015.12.04, SG, 10201509979S
(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	Agency for Science, Technology and Research, 1 Fusionopolis Way 20-10, Connexis North Tower, Singapore 138632, Singapore Tessa Therapeutics Ltd., 8 Temasek Boulevard No.24-02, Suntec Tower Three, Singapore 038988, Singapore Singapore Health Services Pte. Ltd., 31 Third Hospital Avenue No.03-03 Bowyer Block C, Singapore 168753, Singapore
(72)	Inventor	CONNOLLY, John, c/o Institute of Molecular & Cell Biology61 Biopolis Drive, Singapore 138673, Singapore HOPKINS, Richard, c/o Tessa Therapeutics Pte. Ltd.8 Temasek Boulevard24-02, Suntec Tower Three, Singapore 038988, Singapore TOH, Han Chong, c/o National Cancer Centre11 Hospital Drive, Singapore 169610, Singapore
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	CLINICAL CORRELATES OF IMMUNOTHERAPY EFFICACY
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A1-2016/057705 WO-A1-2015/043614 WO-A1-2007/045996 WO-A2-2012/149416 US-B2- 8 541 185
------	----------------------	--

- LI J. ET AL.: 'Immunophenotyping at the Time of Diagnosis Distinguishes Two Groups of Nasopharyngeal Carcinoma Patients: Implications for Adoptive Immunotherapy.' INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGICAL SCIENCES vol. 7, no. 5, 18 May 2011, pages 607 - 617, XP055388435
- CHANG K.-P. ET AL.: 'Multiplexed Immunobead-Based Profiling Of Cytokine Markers For Detection Of Nasopharyngeal Carcinoma And Prognosis Of Patient Survival.' HEAD & NECK vol. 33, no. 6, 29 November 2010, pages 886 - 897, XP055388437
- LOUIS C.U. ET AL.: 'Enhancing the in vivo expansion of adoptively transferred EBV-specific CTL with lymphodepleting CD 45 monoclonal antibodies in NPC patients.' BLOOD vol. 113, no. 11, 29 October 2009, pages 2442 - 2450, XP002717845
- COMOLI P. ET AL.: 'Cell Therapy of Stage IV Nasopharyngeal Carcinoma With Autologous Epstein-Barr Virus-Targeted Cytotoxic T Lymphocytes.' JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY vol. 23, no. 35, 03 October 2005, pages 8942 - 8949, XP055075807
- LAU K.-M. ET AL.: 'Increase in circulating Foxp3+ CD 4+ CD 25high regulatory T cells in nasopharyngeal carcinoma patients.' BRITISH JOURNAL OF CANCER vol. 96, no. 4, 30 January 2007, pages 617 - 622, XP055388458
- CHANG W.-J. ET AL.: 'Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer.' WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY vol. 20, no. 16, 28 April 2014, pages 4586 - 4596, XP055388463
- BAUMFORTH K.R.N. ET AL.: 'Expression of the Epstein-Barr Virus-Encoded Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 1 in Hodgkin's Lymphoma Cells Mediates Up-Regulation of CCL20 and the Migration of Regulatory T Cells.' THE AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY vol. 173, no. 1, 31 July 2008, pages 195 - 204, XP055388472
- WEIYI PENG ET AL: "PD-1 Blockade Enhances T-cell Migration to Tumors by Elevating IFN-gamma Inducible Chemokines", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 72, no. 20, 1 October 2012 (2012-10-01), pages 5209-5218, XP002729473, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1187 [retrieved on 2012-08-20]
- SPYRIDONIDIS ALEXANDROS ET AL: "Improved Strategy for Rapid Generation of Quadrivirus-Specific CD8+and CD4+Cytotoxic T Lymphocytes (CTLs) for Adoptive Transfer After Stem Cell Transplantation (SCT)", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 120, no. 21, 1 December 2012 (2012-12-01), XP009188963, ISSN: 0006-4971
- CAI Y. ET AL.: 'Increased Serum Levels of Macrophage Inflammatory Protein-3a and Cystatin A Predict a Poor Prognosis of Nasopharyngeal Carcinoma.' MEDICINE vol. 93, no. 22, 01 November 2014, pages 1 - 7, XP055495947 DOI: 10.1097/MD.0000000000000123
- TOH H.C. ET AL.: 'Personalised medicine in nasopharyngeal cancer.' LANCET ONCOLOGY vol. 13, no. 6, 03 May 2012, pages 568 - 569, XP055388446
- WANG M. ET AL.: 'CURRENT ADVANCES IN T-CELL -BASED CANCER IMMUNOTHERAPY' IMMUNOTHERAPY vol. 6, no. 12, 01 December 2014, pages 1265 - 1278, XP055374102 DOI: 10.2217/IMT.14.86
- CHIA W.-K. ET AL.: 'Adoptive T- cell Transfer and Chemotherapy in the First-line Treatment of Metastatic and/or Locally Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma.' MOLECULAR THERAPY vol. 22, no. 1, 17 October 2013, pages 132 - 139, XP055329241

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/>

[EP3384052]

1

Patentkrav

5 **1.** Fremgangsmåte for å forutsi om en pasient vil være en langtidsoverlever etter behandling av en Epstein-Barr-virus (EBV)-positiv kreft ved adoptiv celleoverføring (ACT) av EBV-spesifikke cytotoksiske T-lymfocytter (CTL), omfattende:

- 10 (i) å bestemme i en blodavledet prøve oppnådd fra pasienten: a) forholdet mellom nivået av CXCL10 og/eller CCL20 og nivået av IFN γ og b) forholdet mellom nivået av EBV-nukleinsyre og nivået av IFN γ , og;
- 10 (ii) basert på analyse av trinn (i), å forutsi om pasienten vil være en langtidsoverlever ved behandling av kreften ved ACT av EBV-spesifikke CTL-er.

15 **2.** EBV-spesifikke cytotoksiske T lymfocytter (CTL-er) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av Epstein-Barr virus (EBV)-positiv kreft hos en pasient ved adoptiv celleoverføring (ACT) av EBV-spesifikke CTL-er, hvori fremgangsmåten omfatter:

- 20 (i) å bestemme i en blodavledet prøve oppnådd fra pasienten: a) forholdet mellom nivået av CXCL10 og/eller CCL20 og nivået av IFN γ og b) forholdet mellom nivået av EBV-nukleinsyre og nivået av IFN γ ; og
- 20 (ii) å administrere én eller flere doser av EBV-spesifikke CTL-er til pasienten, der pasienten er bestemt til å ha (a) et forhold mellom det log₁₀-transformerte nivået av CXCL10 i pg/ml og det log₁₀-transformerte nivået av IFN γ i pg/ml på mindre enn 2,5 og/eller et forhold mellom det log₁₀-transformerte nivået av CCL20 i pg/ml og det log₁₀-transformerte nivået av IFN γ i pg/ml på mindre enn 1,0 og
- 25 (b) et forhold mellom det log₁₀-transformerte nivået av EBV-nukleinsyre i pg/ml og det log₁₀-transformerte nivået av IFN γ i pg/ml på mindre enn 3,0.

30 **3.** Fremgangsmåte for å velge en pasient for behandling av en Epstein-Barr-virus (EBV)-positiv kreft ved adoptiv celleoverføring (ACT) av EBV-spesifikke cytotoksiske T lymfocytter (CTL-er), omfattende:

- (i) å bestemme i en blodavledet prøve oppnådd fra pasienten: a) forholdet mellom nivået av CXCL10 og/eller CCL20 og nivået av IFN γ og b) forholdet mellom nivået av EBV-nukleinsyre og nivået av IFN γ ; og

[EP3384052]

2

- (ii) å velge en pasient for behandling ved ACT av EBV-spesifikke CTL-er, der pasienten er bestemt til å ha (a) et forhold mellom det log 10-transformerte nivået av CXCL10 i pg/ml og det log10-transformerte nivået av IFN γ i pg/ml på mindre enn 2,5 og/eller et forhold mellom det log10-transformerte nivået av CCL20 i pg/ml og det log 10-transformerte nivået av IFN γ i pg/ml på mindre enn 1,0 og (b) et forhold mellom det log 10-transformerte nivået av EBV-nukleinsyre i pg/ml og det log10-transformerte nivået av IFN γ i pg/ml på mindre enn 3,0.
- 4.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, de EBV-spesifikke CTL-ene for anvendelse ifølge krav 2 eller fremgangsmåten ifølge krav 3, hvori fremgangsmåten ytterligere omfatter et innledende trinn med administrering av en dose av EBV-spesifikke CTL-er til pasienten.
- 5.** Fremgangsmåten eller de EBV-spesifikke CTL-ene for anvendelse ifølge krav 4, hvori prøven er oppnådd fra pasienten innenfor en periode på 4 uker etter det innledende trinnet med administrering av en dose av EBV-spesifikke CTL-er til pasienten.
- 6.** Fremgangsmåten eller de EBV-spesifikke CTL-ene for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori analyse av trinn (i) ytterligere omfatter: (c) å bestemme forbindelsen mellom forholdet mellom (a) og (b).
- 7.** Fremgangsmåten eller de EBV-spesifikke CTL-ene for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori kreften er valgt fra EBV-positivt nasofaryngealt karsinom (NPC), EBV-positiv leverkreft, EBV-positiv lungekreft og EBV-positiv gastrisk kreft.
- 8.** Fremgangsmåten eller de EBV-spesifikke CTL-ene for anvendelse ifølge krav 7, hvori den EBV-positive kreften er EBV-positiv NPC.