



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3652534 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

G01N 33/50 (2006.01)

G06T 7/00 (2017.01)

G16H 30/40 (2018.01)

G16H 50/20 (2018.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.05.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.03.27
(86)	European Application Nr.	18740223.5
(86)	European Filing Date	2018.07.13
(87)	The European Application's Publication Date	2020.05.20
(30)	Priority	2018.06.01, EP, 18305680 2017.07.13, US, 201762532139 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	Institut Gustave Roussy, 39, rue Camille Desmoulins, 94800 Villejuif, Frankrike
(72)	Inventor	FERTE, Charles, 9104 Kirkdale Road, Bethesda, Maryland 201817, USA LIMKIN, Elaine Johanna, 54 Rue Camille Desmoulins, 94230 Cachan, Frankrike SUN, Roger, 42 rue du docteur Roux, 75015 Paris, Frankrike DEUTSCH, Eric, 76 boulevard Beaumarchais, 75011 Paris, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **A RADIOMICS-BASED IMAGING TOOL TO MONITOR TUMOR-LYMPHOCYTE INFILTRATION AND SURVIVAL OF CANCER PATIENTS TREATED WITH ANTI-PD-1/PD-L1**

(56) References
Cited:

WO-A1-2016/083791
US-A1- 2017 193 175
Patrick Grossmann ET AL: "Defining the biological basis of radiomic phenotypes in lung cancer", Life 2017;6:e23421, 21 July 2017 (2017-07-21), pages 1-48, XP055506071, DOI: 10.7554/eLife.23421 Retrieved from the Internet: URL:<https://doi.org/10.7554/eLife.23421.001> [retrieved on 2018-09-11]
R Sun ET AL: "A novel radiomic based imaging tool to monitor tumor lymphocyte infiltration and outcome of patients treated by anti-PD-1/PD-L1", Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl.5, 1 September 2017 (2017-09-01), pages 1-1, XP055506096, Retrieved from the Internet: URL:https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx390.004/4109674 [retrieved on 2018-09-11]
Q Wen ET AL: "Radiomic CT Features for Evaluation of PD-L1, CD8+TILs and Foxp3+TILs Expression Status in Patients with Stage I NSCLC", International Journal of Radiation Oncology, Volume 99, Issue 2, Supplement., 1 October 2017 (2017-10-01), pages E738-E738, XP055506121, Retrieved from the Internet: URL:[https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(17\)33431-4/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(17)33431-4/fulltext) [retrieved on 2018-09-11]

Roger Sun ET AL: "A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study", The Lancet Oncology, Volume 19, Issue 9, September 2018, 1 September 2018 (2018-09-01), pages 1180-1191, XP055505301, Retrieved from the Internet:

URL:<https://reader.elsevier.com/reader/sd/>

0903C829240DE915841D582E9F4CF731F114E5EAEB

4865030EDAE1AB88C85AC2C671936084BAD06E6D1D DAE8476099DD [retrieved on 2018-09-06]

TOKITO TAKAAKI ET AL: "Predictive relevance of PD-L1 expression combined with CD8+ TIL density in stage III non-small cell lung cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 55, 6 January 2016 (2016-01-06), pages 7-14, XP029428431, ISSN: 0959-8049, DOI: 10.1016/J.EJCA.2015.11.020

NATHANIEL M. BRAMAN ET AL: "Intratumoral and peritumoral radiomics for the pretreatment prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy based on breast DCE-MRI", BREAST CANCER RESEARCH, vol. 19, no. 1, 18 May 2017 (2017-05-18), XP055506030, DOI: 10.1186/s13058-017-0846-1

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/>

5 Patentkrav

1. Bruk av en radiomics-basert signatur som evaluerer mengden og/eller den romlige tettheten av CD8+-T-celler som infiltrerer en fast tumor, for å predikere utfallet for kreftpasienter og/eller for å predikere nyttevirkningen av en antikreftbehandling, hvor bruken omfatter å generere signaturen med bruk av ikke-invasive avbildningsteknologier og datamaskinassistert behandling og analyse.

10

2. Bruk ifølge krav 1, hvor den ikke-invasive avbildningsteknologien er valgt fra: ikke-invasive skannere, magnetresonansavbildning (MRI) eller PET (positronemisjonstomografi).

15

3. Bruk ifølge krav 1 eller 2, hvor den radiomics-baserte signaturen inneholder minst seks, og fortrinnsvis åtte radiomics-variabler.

4. Bruk ifølge et hvilket som helst av krav 1 eller 2, hvor den radiomics-baserte signaturen inneholder:

20

- minst én tradisjonell variabel så som minValue,
- minst én GLRLM-(Gray-Level Run Length Matrix)-variabel,
- minst én akkvisisjonsmarkør så som kVp (kiloVoltage peak),
- minst én lokaliseringsmarkør så som VOI (Volumes Of Interest).

5. Bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor den radiomics-baserte signaturen inneholder:

25

- én tradisjonell variabel så som minValue,
- fire GLRLM-(Gray-Level Run Length Matrix)-variabler,
- én akkvisisjonsmarkør så som kVp,
- to lokaliseringsmarkører så som VOI.

30

6. Bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor den radiomics-baserte signaturen inneholder:

35

- minValue for tumoren som tradisjonell variabel,
- fire GLRLM-(Gray-Level Run Length Matrix)-variabler bestående av: GLRLM_SRHGE (Short-Run High Gray-Level Emphasis) for tumoren, GLRLM_SRLGE (Short-Run Low Gray-Level Emphasis) for ringen, GLRLM_LGRE (Low Gray-Level Run Emphasis) for ringen og GLRLM_LRLGE (Long-Run Low Gray-Level Emphasis) for ringen,
- akkvisisjonsmarkøren kVp, og

5 - to lokaliseringsmarkører bestående av: VOI_Adenopathy og VOI_head_and_neck.

7. Bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor den faste tumoren er plateepitelkarsinom, småcellet lungekreft, ikke-småcellet lungekreft, gliom, gastrointestinal kreft, renal kreft, eggstokkreft, leverkreft, kolorektal kreft, endometriekreft, nyrekreft, prostatakreft,

10 skjoldbruskkjertelkreft, nevroblastom, hjernekreft, kreft i sentralnervesystemet, bukspyttkjertelkreft, glioblastom, livmorhalskreft, magekreft, blærekreft, ondartet hepatom, brystkreft, kolonkarsinom, hode- og halskreft, magesekkreft, kimcelletumor, pediatisk sarkom, rabdomyosarkom, Ewings sarkom, osteosarkom, bløtvevssarkom, sinonasalt NK/T-cellelymfom, myelom, melanom, multipelt myelom, eller godartede faste tumorer så som leiomyosarkom i livmoren.

15

8. Bruk ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor antikreftbehandlingen er en kjemoterapeutisk behandling, en immunterapeutisk behandling, en radioterapeutisk behandling og/eller kirurgi.

20 9. Bruk ifølge krav 8, hvor den immunterapeutiske behandlingen består i anti-PD-1- og/eller anti-PD-L1-medikamenter.

10. *In vitro*-fremgangsmåte for å predikere utfallet for kreftpasienter, hvor fremgangsmåten omfatter å evaluere tettheten av og/eller den romlige heterogeniteten til og/eller endringer over tid av CD8⁺-

25 T-celler som infiltrerer en fast tumor, hvor fremgangsmåten anvender datamaskinassistert behandling og analyse i ikke-invasive avbildningsteknologier, hvor behandlingen og analysen omfatter de trinn å:

a) angi en region av interesse (ROI) i et radiologisk bilde av et område av et tumorvev, hvor bildet inkluderer et flertall voksler;

30 b) trekke ut et sett av minst 6, fortrinnsvis minst 7, mer foretrukket 8 radiomics-trekk fra ROI-regionen;

c) beregne en poengverdi fra de minst 6, fortrinnsvis minst 7, mer foretrukket 8 radiomics-trekkene;

d) sammenlikne poengverdien med en referanseverdi;

35 e) konkludere fra sammenlikningen at tumor-immuninfiltratet foreligger eller bestemme dets tetthet eller dets utvikling.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, hvor settet av radiomics-trekk inneholder:

- 5
- én tradisjonell variabel så som minValue,
 - fire GLRLM-(Gray-Level Run Length Matrix)-variabler,
 - én akkvisisjonsmarkør så som kVp,
 - to lokaliseringsmarkører så som VOI,

og fortrinnsvis:

- 10
- tumorens minValue som tradisjonell variabel,
 - fire GLRLM-(Gray-Level Run Length Matrix)-variabler bestående av: GLRLM_SRHGE for tumoren, GLRLM_SRLGE for ringen, GLRLM_LGRE for ringen og GLRLM_LRLGE for ringen,
 - akkvisisjonsmarkøren kVp, og
 - to lokaliseringsmarkører bestående av: VOI_Adenopathy og VOI_head_and_neck.

15

12. Fremgangsmåte ifølge krav 10 eller 11, for å skjelne mellom pasienter som vil respondere eller ikke på immunterapeutiske behandlinger.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor de immunterapeutiske behandlingene består i anti-PD1- og

20 anti-PD-L1-immunsjekkpunktblokkerere.