



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3729097 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

G01N 33/574 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.06.03
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.01.24
(86)	European Application Nr.	18829880.6
(86)	European Filing Date	2018.12.21
(87)	The European Application's Publication Date	2020.10.28
(30)	Priority	2017.12.21, EP, 17382884
(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	Fundació Privada Institut d'Investigació Oncològica de Vall-Hebron, Natzaret, 115-117 Edifici Cellex, 08035 Barcelona, Spania AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, Cambridgeshire CB2 0RE, Storbritannia XenTech SAS, Genopole Campus 3 4 Rue Pierre Fontaine, 91000 Evry, Frankrike
(72)	Inventor	SERRA ELIZALDE, Violeta, Carrer Rosari, 19, 08340 Vilassar de Mar, Barcelona, Spania BALMAÑA GELPI, Judith, Carrer de Bori i Fontestà, 7, 7 ^a , 2 ^a , 08021 Barcelona, Spania CRUZ ZAMBRANO, Cristina, Carrer Sant Jordi, 5, 08338 Premià de Dalt, Barcelona, Spania LLOP GUEVARA, Alba, Carrer Montserrat, 38, 08172 Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spania CASTROVIEJO BERMEJO, Marta, Avenida Portugal, 1 2 Izq., 26001 Logroño, Spania O'CONNOR, Mark J., ASTRAZENECA UK LIMITED 1 Francis Crick Avenue Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, Cambridgeshire CB2 0RE, Storbritannia JONES, Gemma Nicole, ASTRAZENECA UK LIMITED HODGKIN B900 Chesterford Research Park, Little Chesterford Cambridgeshire CB10 1XL, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge

(54) Title **METHODS BASED ON THE DETECTION OF RAD51 FOCI IN TUMOR CELLS**

(56) References

Cited:

US-A1- 2013 210 779, US-A1- 2014 357 659, WO-A1-2010/082821, WO-A2-2008/066624, US-A1- 2011 288 080, US-A1- 2016 296 633, US-A1- 2017 209 594,
A. MUKHOPADHYAY ET AL: "Development of a Functional Assay for Homologous Recombination Status in Primary Cultures of Epithelial Ovarian Tumor and Correlation with Sensitivity to Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 16, no. 8, 6 April 2010 (2010-04-06), pages 2344-2351, XP055496291, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2758

HENNING WILLERS ET AL: "DNA Damage Response Assessments in Human Tumor Samples Provide Functional Biomarkers of Radiosensitivity", SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY, vol. 25, no. 4, 1 October 2015 (2015-10-01), pages 237-250, XP055545282, US ISSN: 1053-4296, DOI: 10.1016/j.semradonc.2015.05.007

DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1 July 2017 (2017-07-01), KOCHUPURAKKAL B S ET AL: "Development of a RAD51-based assay for determining homologous recombination proficiency and PARP inhibitor sensitivity", XP002783505, Database accession no. EMB-618663886 & CANCER RESEARCH 20170701 AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH INC. NLD, vol. 77, no. 13, Supplement 1, 1 July 2017 (2017-07-01), ISSN: 1538-7445

DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 1 July 2017 (2017-07-01), KOCHUPURAKKAL B S ET AL: "Development of a RAD51-based assay for determining homologous recombination proficiency and PARP inhibitor sensitivity", Database accession no. EMB-618663886 & KOCHUPURAKKAL B S ET AL: "Development of a RAD51-based assay for determining homologous recombination proficiency and PARP inhibitor sensitivity", CANCER RESEARCH 20170701 AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH INC. NLD, vol. 77, no. 13, Supplement 1, 1 July 2017 (2017-07-01), ISSN: 1538-7445

C CRUZ ET AL: "RAD51 foci as a functional biomarker of homologous recombination repair and PARP inhibitor resistance in germline BRCA-mutated breast cancer", ANNALS OF ONCOLOGY., vol. 29, no. 5, 4 April 2018 (2018-04-04), pages 1203-1210, XP055496237, NL ISSN: 0923-7534, DOI: 10.1093/annonc/mdy099

ALHILLI MARIAM M ET AL: "In vivo anti-tumor activity of the PARP inhibitor niraparib in homologous recombination deficient and proficient ovarian carcinoma", GYNECOLOGIC ONCOLOGY, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 143, no. 2, 8 September 2016 (2016-09-08), pages 379-388, XP029775452, ISSN: 0090-8258, DOI: 10.1016/J.YGYNO.2016.08.328

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 predikere responsen til et individ diagnostisert med kreft på en kreftbehandling som omfatter bruk av minst én metode som induserer DNA-skade og/eller et virkestoff eller en kombinasjon av virkestoffer som er målrettet mot et protein involvert i kreftcellenes DNA-skaderespons, omfattende å:

i) bestemme nivået av celler med RAD51-fokuser i en prøve som inneholder tumorceller isolert fra individet, hvor individet ikke har mottatt, 24 timer før isolasjonen av prøven, en kjemoterapi valgt fra gruppen bestående av AC, FEC, ECF og navelbin/epirubicin, og hvor prøven ikke har blitt behandlet med en metode som induserer DNA-skade før nivået av celler med RAD51-fokuser bestemmes, og

ii) sammenlikne nivået funnet i trinn i) med en referanseverdi, hvor:

- et nivå av celler med RAD51-fokuser lavere enn referanseverdien angir at individet predikeres å respondere på kreftbehandlingen, eller

- et nivå av celler med RAD51-fokuser lik eller høyere enn referanseverdien angir at individet predikeres å ikke respondere på kreftbehandlingen.

2. Fremgangsmåte for å velge en individuelt tilpasset terapi for et individ diagnostisert med kreft, omfattende å:

i) bestemme nivået av celler med RAD51-fokuser i en prøve som inneholder tumorceller isolert fra individet, hvor individet ikke har mottatt, 24 timer før isolasjonen av prøven, en kjemoterapi valgt fra gruppen bestående av AC, FEC, ECF og navelbin/epirubicin, og hvor prøven ikke har blitt behandlet med en metode som induserer DNA-skade før nivået av celler med RAD51-fokuser bestemmes, og

ii) sammenlikne nivået funnet i trinn i) med en referanseverdi, hvor:

- et nivå av celler med RAD51-fokuser lavere enn referanseverdien angir at terapien som skal velges omfatter bruk av minst én metode som induserer DNA-skade og/eller et virkestoff eller en kombinasjon av virkestoffer som er målrettet mot kreftcellenes DNA-skaderespons, eller

- et nivå av celler med RAD51-fokuser lik eller høyere enn referanseverdien angir at terapien som skal velges ikke omfatter bruk av minst én metode som induserer DNA-skade og/eller et virkestoff eller en kombinasjon av virkestoffer som er målrettet mot kreftcellenes DNA-skaderespons.

3. Fremgangsmåte for å klassifisere et individ diagnostisert med kreft til en pasientkohort, omfattende å:

i) bestemme nivået av celler med RAD51-fokuser i en prøve som inneholder tumorceller isolert fra individet, hvor individet ikke har mottatt, 24 timer før isolasjonen av prøven, en kjemoterapi valgt fra gruppen bestående av AC, FEC, ECF og navelbin/epirubicin, og hvor prøven ikke har blitt behandlet med en metode som induserer DNA-skade før nivået av celler med RAD51-fokuser bestemmes, og

ii) sammenlikne nivået funnet i trinn i) med en referanseverdi, hvor:

- en pasient klassifiseres til en kohort kjennetegnet ved at den responderer på en kreftbehandling som omfatter bruk av minst én metode som induserer DNA-skade og/eller et virkestoff eller en kombinasjon av virkestoffer som er målrettet mot kreftcellenes DNA-skaderespons dersom nivået av celler med RAD51-fokuser er lavere enn referanseverdien, eller

- en pasient klassifiseres til en kohort kjennetegnet ved at den ikke responderer på en kreftbehandling som omfatter bruk av minst én metode som induserer DNA-skade og/eller et virkestoff eller en kombinasjon av virkestoffer som er målrettet mot kreftcellenes DNA-skaderespons dersom nivået av celler med RAD51-fokuser er høyere enn referanseverdien.

4. Fremgangsmåte for å predikere om en tumor fra et individ diagnostisert med kreft er i stand til DNA-reparasjon gjennom homolog rekombinasjon:

i) bestemme nivået av celler med RAD51-fokuser i en tumorprøve, hvor tumoren er isolert fra et individ som ikke har mottatt, 24 timer før isolasjonen av tumoren, en kjemoterapi valgt fra gruppen bestående av AC, FEC, ECF og navelbin/epirubicin, og hvor prøven ikke har blitt behandlet med en metode som induserer DNA-skade før nivået av celler med RAD51-fokuser bestemmes, og

ii) sammenlikne nivået funnet i trinn i) med en referanseverdi, hvor:

- et nivå av celler med RAD51-fokuser lavere enn referanseverdien tyder på at tumoren er i stand til DNA-reparasjon gjennom homolog rekombinasjon, eller

- et nivå av celler med RAD51-fokuser lik eller høyere enn referanseverdien tyder på at tumoren ikke er i stand til DNA-reparasjon gjennom homolog rekombinasjon.

5. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1 til 4 hvor nivået av celler med RAD51-fokuser i prøven bestemmes som det relative nivået av celler med RAD51-fokuser med hensyn til:

- antallet tumorceller i prøven,
- antallet celler i prøven som prolifererer,
- antallet celler i prøven som fremviser DNA-skade, fortrinnsvis dobbelttrådet DNA-brudd og
- antallet celler i prøven som prolifererer og som fremviser DNA-skade, fortrinnsvis

5 dobbelttrådet DNA-brudd.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5 hvor antallet celler i prøven som prolifererer bestemmes ved å bestemme ekspresjonen av et protein valgt fra listen bestående av Geminin, KI-67, prolifererende cellekjerneantigen, Cyclin-A2, og/eller hvor antallet celler i prøven som fremviser dobbelttrådet DNA-brudd bestemmes gjennom ekspresjonen i kjernen til et protein valgt fra listen bestående av γ H2AX, replikasjonsprotein A (pRPA), p53 bindingsprotein 1 (53BP1), dobbelttrådbrudd-reparasjonsprotein (MRE11).

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6 hvor antallet celler i prøven som prolifererer bestemmes ved å bestemme ekspresjonen av Geminin, og hvor antallet celler i prøven som fremviser dobbelttrådet DNA-brudd bestemmes gjennom ekspresjonen i kjernen av γ H2AX.

8. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1 til 3 og 5 til 7 hvor virkestoffet som er målrettet mot DNA-skaderesponsen er en PARP-hemmer.

9. Fremgangsmåte ifølge ethvert av de foregående krav hvor tumorcellene kjennetegnes ved et tap av funksjon til minst ett protein involvert i cellens DNA-skaderespons, hvor proteinet fortrinnsvis er valgt fra gruppen bestående av BRCA1, BRCA2 og/eller PALB2.

10. Fremgangsmåte ifølge ethvert av de foregående krav hvor individet som prøven er isolert fra ikke har mottatt noen som helst kreftbehandling før prøven isoleres.

11. Fremgangsmåte ifølge ethvert av kravene 1 til 9 hvor individet som prøven er isolert fra har mottatt en kreftbehandling før isolasjonen av prøven, hvor kreftbehandlingen er forskjellig fra en kjemoterapi valgt fra gruppen bestående av AC, FEC, ECF og navelbin/epirubicin dersom pasienten har mottatt kreftbehandlingen 24 timer før isolasjonen av prøven, fortrinnsvis hvor kreftbehandlingen som individet har mottatt er den kreftbehandlingen som responsen på bestemmes i fremgangsmåten ifølge ethvert av kravene 1, 5 til 10.

12. Medikament som omfatter minst et virkestoff som induserer DNA-skade direkte eller minst ett virkestoff som er målrettet mot et protein involvert i DNA-skaderesponsen valgt fra gruppen bestående av en PARP-hemmer (PARPi), så som olaparib, talazoparib, rukaparib, niraparib, veliparib, CEP-8983, E7016 og BGB-290, et antimikrotubuli-virkestoff så som vinkristin eller vinblastin, og et
- 5 antracyklin for bruk ved behandling av en kreft hos et individ, videre omfattende å identifisere individet som en responder på medikamentet før behandlingen med fremgangsmåten angitt i ethvert av kravene 1 og 5 til 11 for så vidt som de avhenger av krav 1.
13. Medikament for bruk ifølge krav 12 hvor medikamentet omfatter en PARP-hemmer, og
- 10 fortrinnsvis er valgt fra listen bestående av olaparib, veliparib, niraparib, talazoparib, rukaparib, CEP-8983, E7016 og BGB-290.
14. Bruk av en utrustning i fremgangsmåten angitt i ethvert av kravene 1 til 11, hvor utrustningen omfatter et antistoff som er i stand til spesifikt å gjenkjenne RAD51-proteinet, eller
- 15 hvor utrustningen omfatter et antistoff som er i stand til spesifikt å gjenkjenne RAD51-proteinet og videre omfatter et antistoff valgt fra gruppen bestående av et antistoff i stand til spesifikt å gjenkjenne Geminin-proteinet, og et antistoff i stand til spesifikt å gjenkjenne γ H2AX-proteinet, eller en kombinasjon derav.