



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3625368 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12Q 1/6883 (2018.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.01.30
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.11.09
(86)	European Application Nr.	19765344.7
(86)	European Filing Date	2019.08.08
(87)	The European Application's Publication Date	2020.03.25
(30)	Priority	2018.08.08, US, 201862716072 P 2018.08.08, US, 201862716183 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	PML Screening, LLC, 23 Corporate Plaza, Suite 150, Newport Beach, CA 92660, USA Université Paris-Saclay, Bâtiment Breguet 3 Rue Joliot Curie, 91190 Gif sur Yvette, Frankrike The Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, Frankrike The Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13, Frankrike
(72)	Inventor	HATCHWELL, Eli, 1120 Avenue of the Americas Suite 1514, New York, NY 10036, USA EIS, Peggy S., 1120 Avenue of the Americas Suite 1514, New York, NY 10036, USA SMITH, Edward B., III, 1120 Avenue of the Americas Suite 1514, New York, NY 10036, USA TAOUFIK, Yassine, 60 rue de Gergovie, 75014 Paris, Frankrike
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	METHODS FOR ASSESSING THE RISK OF DEVELOPING PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY CAUSED BY JOHN CUNNINGHAM VIRUS BY GENETIC TESTING
(56)	References Cited:	WO-A2-2018/158632, US-A1- 2017 016 919 ELIZABETH A. MILLS ET AL: "Understanding Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Risk in Multiple Sclerosis Patients Treated with Immunomodulatory Therapies: A Bird's Eye View", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, vol. 9, 2 February 2018 (2018-02-02), XP055647863, DOI: 10.3389/fimmu.2018.00138 GUERINI ET AL: "Analysis of CCR5, CCR2, SDF1 and RANTES gene polymorphisms in subjects with HIV-related PML and not determined leukoencephalopathy", BIOMEDICINE AND PHARMACOTHERAPY, ELSEVIER, FR, vol. 62, no. 1, 22 May 2007 (2007-05-22), pages 26-30, XP022418147, ISSN: 0753-3322, DOI: 10.1016/J.BIOPHA.2007.04.005

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. Immunsuppressivt medikament for anvendelse i behandlingen av en tilstand hos et individ med behov for immunsuppressiv medikamentterapi,

hvor i individet har en redusert risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

5 på grunn av en infeksjon i hjernen av John Cunningham-virus (JCV),

hvor i individets reduserte risiko skyldes fraværet av en genomisk variasjon

valgt fra gruppen som består av: chr1:57409459, C>A, chr22:35806756, G>A og chr21:45708278, G>A,

10 hvor i kromosomposisjonen til den genomiske variasjonen er definert med hensyn til UCSC hg19.

2. Immunsuppressivt medikament for anvendelse ifølge krav 1, hvor i tilstanden er en kreft, en organtransplantasjon eller en autoimmun sykdom,

eventuelt hvor i:

15 (i) den autoimmune sykdommen er valgt fra gruppen som består av Addisons sykdom, anti-NMDA-reseptorencefalitt, antisyntetasesyndrom, aplastisk anemi, autoimmune anemier, autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun pankreatitt, Behcets sykdom, bulløse hudsykdommer, cøliaki - sprue (glutensensitiv enteropati), kronisk utmattelsessyndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati, kronisk lymfatisk leukemi, Crohns sykdom, dermatomyositt, 20 Devics sykdom, erythroblastopeni, Evans syndrom, fokal segmentell glomerulosklerose, granulomatose med polyangiitt, Graves sykdom, Graves oftalmopati, Guillain-Barre syndrom, Hashimotos tyreoiditt, idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP), IgA-nefropati, IgA-medierte autoimmune sykdommer, IgG4-relatert sykdom, inflammatorisk tarmsykdom, juvenil idiopatisk artritt, multipel sklerose, Myasthenia gravis, myelom, non-Hodgkins lymfom, Opsoklonus- 25 myoklonussyndromet (OMS), pemfigoid, pemfigus, pemfigus vulgaris, pernisiøs anemi, polymyositt, psoriasis, ren rødcelleaplasi, reaktiv artritt, revmatoid artritt, sarkoidose, sklerodermi, Sjögrens syndrom, systemisk lupus erythematosus, trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura, diabetes type I, ulcerøs kolitt, vaskulitt, vitiligo og kombinasjoner derav;

30 (ii) den autoimmune sykdommen er multipel sklerose eller Crohns sykdom; eller

(iii) den autoimmune sykdommen er en residiverende form for multipel sklerose.

3. Immunsuppressivt medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvor i

(i) det immunsuppressive medikamentet omfatter abatacept, acalabrutinib, adalimumab, agatolimodnatrium, aldesleukin, alefacept, alemtuzumab, alisertib, alvespimycinhydroklorid, alvocidib, aminokamptotecin, anakinra, andekaliksimumab, anifrolumab, antitymocytt Ig, apatinib, apelisib, asparaginase, atacicept, atezolizumab, avelumab, azacitidin, azatioprin, bafetinib, baminercept, baricitinib, basiliksimumab, becatecarin, begelomab, belatacept, belimumab, bemcentinib, bendamustin, betalutin med lilotomab, bevacizumab, bimekizumab, binimetinib, bleomycin, blinatumomab, bortezomib, brentuximab vedotin, bryostatin 1, bucillamin, buparlisib, busulfan, canakinumab, capecitabin, karboplatin, carfilzomib, karmustin, cediranibmaleat, cemiplimab, cerdulatinib, certolizumab, cetuksimumab, chidamid, klorambucil, cilengitid, cirmtuzumab, cisplatin, kladribin, clazakizumab, clioquinol, kortikosteroider, syklofosfamid, syklosporin, cytarabin, cytotoksisk kjemoterapi, daklizumab, daratumumab, dasatinib, defactinib, defibrotid, denosumab, deksametason, diacerein, dimetylfumarat, dinaciclib, doksorubicin, doksorubicin, durvalumab, duvelisib, duvortuksizumab, eculizumab, efalizumab, efitlagimod alpha, encorafenib, entinostat, entospletinib, enzastaurin, epacadostat, epirubicin, epratuzumab, eritorantetranatrium, etanercept, etoposid, everolimus, evobrutinib, filgotinib, fingolimod, fimategrast, fludarabin, fluoruracil, fontolizumab, forodesinhydroklorid, fostamatinib, galunisertib, ganetespib, ganitumab, gemcitabin, gentuzumab ozogamicin, gerilimumab, glasdegib, glassia, glatirameracetat, glembatumumab vedotin, glesatinib, golimumab, guadecitabin, hydrokortison, hydroksyklorquinsulfat, hydroksyurea, ibritumomabtiuksetan, ibrutinib, ibudilast, idarubicin, idelalisib, ifosfamid, iguratimod, imatinib, imekson, infliksimumab, inotuzumab ozogamicin, interferon alfa-2, interferon beta-1a, interferon beta-1b, interferon gamma-1, ipilimumab, irofulven, isatuksimumab, ispinesib, itacitinib, iksazomib, lapatinib, laquinimod, laromustin, ld-aminopterin, leflunomid, lenalidomid, lenvatinib, levamisol, lirilumab, lonafarnib, lumiliksimumab, masitinib, mavrilimumab, melfalan, merkaptopurin, metotreksat, metoxsalen, metylprednison, milatuzumab, mitoksantron, mizoribin, mocetinostat, monalizumab, mosunetuzumab, motesanibdifosfat, moxetumomab pasudotox, muromonab-CD3, mykofenolatmofetil, mykofenolsyre, namilumab, natalizumab, navitoclax, neihulizumab, nevrovax, niraparib, nivolumab, obatoclax mesylate, obinutuzumab, oblimersennatrium, ocrelizumab, ofatumumab, olokizumab, opicinumab, oprelvekin, osimertinib, oteliksizumab, oksaliplatin, ozanimod, paklitaksel, pakritinib, palifermin, panobinostat, pazopanib, peficitinib, peginterferon beta-1a, pegsunercept (peg stnf-ri), pembrolizumab, pemetreksed, penklomedin, pentostatin, perifosin, pevonedistat, pexidartinib, pikoplatin, pidilizumab, pivanex, piksantron, pleneva, plovameracetat, polatuzumab vedotin, pomalidomid, ponatinib, ponesimod, prednison/prednisolon, pyroksamid, rekombinant il-12,

relatlimab, rhigf-1, rhigm22, rigosertib, rilonacept, rituksimab, ruksolitinib, sarilumab, secukinumab, selumetinib, sintilimab, siplizumab, siponimod, sirolimus, sirukumab, sitravatinib, sonidegib, sorafenib, sotrastaurinacetat, sunitinib, tabalumab, takrolimus, talabostatmesylat, talacotuzumab, tanespimycin, tegafur/gimeracil/oteracil, temozolomid, temsirolimus, tenalisib, terameprocol, teriflunomid, talidomid, tiarabin, tiotepa, tipifarnib, tirabrutinib, tislelizumab, tivozanib, tocilizumab, tofacitinib, tregalizumab, tremelimumab, treosulfan, ublituksimab, umbralisib, upadacitinib, urelumab, ustekinumab, varlilumab, vatelizumab, vedolizumab, veliparib, veltuzumab, venetoklaks, vinblastin, vinkristin, vinorelbinditartrat, visilizumab, vismodegib, vistusertib, vorinostat, vosaroksin, ziv-aflibercept eller 6,8-bis(benzyltio)oktansyre;

(ii) det immunsuppressive medikamentet omfatter natalizumab, interferon beta-la, interferon beta-lb, glatirameracetat, peginterferon beta-la, teriflunomid, fingolimod, dimetylfumarat, alemtuzumab, mitoksantron, rituksimab, daklizumab, okrelizumab eller siponimod; eller

(iii) det immunsuppressive medikamentet omfatter adalimumab, alemtuzumab, alemtuzumab, azatioprin, belimumab, bevacizumab, bortezomib, ekulizumab, leflunomid, brentuximab vedotin, cetuksimab, syklofosamid, dimetylfumarat, efalizumab, fingolimod, fludarabin, fumarsyre, imatinib, infliksimab, metotreksat, mykofenolatmofetil, natalizumab, daklizumab, rituksimab, vedolizumab, ruksolitinib eller okrelizumab.

4. Immunsuppressivt medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori det immunsuppressive medikamentet omfatter natalizumab, eventuelt hvori:

- (i) natalizumab administreres via intravenøs infusjon;
- (ii) ca. 100 mg til ca. 500 mg av natalizumab administreres;
- (iii) ca. 100 mg til ca. 500 mg av natalizumab administreres i fire uker;
- (iv) ca. 100 mg til ca. 500 mg av natalizumab administreres via intravenøs infusjon i fire uker;
- (v) ca. 100 mg til ca. 500 mg av natalizumab administreres via intravenøs infusjon i seks uker;
- (vi) ca. 100 mg til ca. 500 mg av natalizumab administreres via intravenøs infusjon i åtte uker; eller
- (vii) natalizumab administreres subkuttant.

5. Immunsuppressivt medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori de genomiske sekvensene til individet bestemmes ved en genetisk test som omfatter deteksjon av den genomiske variasjonen i en polynukleinsyreprøve oppnådd fra individet, eventuelt hvori:

- 5 (i) den genetiske testen omfatter å analysere et helt genom eller hele eksomet til individet;
(ii) den genetiske testen omfatter å analysere nukleinsyreinformasjon som allerede er oppnådd for et helt genom eller et helt eksom av individet;
(iii) den genetiske testen omfatter å analysere nukleinsyreinformasjon som allerede er oppnådd for et helt genom eller et helt eksom av individet, hvori nukleinsyreinformasjonen er
10 oppnådd fra en *in silico*-analyse;
(iv) individet er et menneske; eller
(v) polynukleinsyreprøven omfatter en polynukleinsyre fra blod, spytt, urin, serum, tårer, hud, vev eller hår fra individet.

15 6. Immunsuppressivt medikament for anvendelse ifølge krav 5, hvori den genetiske testen omfatter mikromatriseanalyse, PCR, sekvensering, nukleinsyrehybridisering eller en hvilken som helst kombinasjon derav, eventuelt hvori:

- (i) mikromatriseanalysen er valgt fra gruppen som består av en komparativ genomisk hybridisering (CGH)-matriseanalyse og en SNP-matriseanalyse, eller
20 (ii) sekvenseringen er valgt fra gruppen som består av massiv parallell signatursekvensering (MPSS), polonisekvensering, 454-pyrosekvensering, Illumina-sekvensering, Illumina (Solexa)-sekvensering ved anvendelse av 10X Genomics-bibliotekpreparat, SOLiD-sekvensering, ion-halvledersekvensering, DNA-nanoballsekvensering, sekvensering av enkeltmolekyler i heliskop, sekvensering av
25 enkeltmolekyler i sanntid (SMRT), RNAP-sekvensering, Nanopore-DNA-sekvensering, sekvensering ved hybridisering og mikrofluidisk Sanger-sekvensering.

7. Immunsuppressivt medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den genomiske variasjonen er en heterozygot SNV eller en homozygot SNV.

30 8. Immunsuppressivt medikament for anvendelse ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori:

- (a) det immunsuppressive medikamentet for anvendelse videre omfatter et middel som reduserer en JCV-virusmengde i individet; eller

(b) det immunsuppressive medikamentet er for administrering før, eller i forbindelse med et middel som reduserer en virusmengde i individet,

eventuelt hvori:

(i) det immunsuppressive medikamentet administreres etter at virusmengden er redusert;

5 eller

(ii) midlet som reduserer virusmengden er et middel som retter seg mot JCV.

9. Fremgangsmåte for å redusere risikoen for at et individ utvikler progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), omfattende

10 (a) å teste et individ for tilstedeværelsen av en genomisk variasjon valgt fra gruppen som består av: chr1:57409459, C>A, chr22:35806756, G>A og chr21:45708278, G>A, hvori kromosomposisjonen til den genomiske variasjonen er definert med hensyn til UCSC hg19;

(b) å bestemme at individet har den genomiske variasjonen, og

(c) å fraråde å administrere immunsuppressivt medikament til individet som ble bestemt

15 å ha den genomiske variasjonen, hvori det immunsuppressive medikamentet omfatter natalizumab,

eventuelt hvori:

(i) rådgivningen omfatter å gi beskjed om at administrering av immunsuppressivt medikament er kontraindisert;

20 (ii) rådgivningen omfatter å gi beskjed om at administrering av immunsuppressivt medikament øker risikoen for at individet utvikler progressiv multifokal leukoencefalopati (PML);

(iii) rådgivningen omfatter å gi beskjed om at administrering av immunsuppressivt medikament er en faktor som øker risikoen for at individet utvikler progressiv multifokal

25 leukoencefalopati (PML); eller

(iv) hvori det immunsuppressive medikamentet omfatter natalizumab.

10. Fremgangsmåte for å identifisere et individ som har en risiko for å utvikle progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) omfattende:

30 (a) å analysere en polynukleinsyreprøve fra individet for en genomisk variasjon valgt fra en gruppe som består av: chr1:57409459, C>A, chr22:35806756, G>A og chr21:45708278, G>A, hvori kromosomposisjonen til den genomiske variasjonen er definert med hensyn til UCSC hg19;

(b) å etablere tilstedeværelsen av den genetiske variasjonen i polynukleinsyreprøven; og

(c) å identifisere individet som har høy risiko for å utvikle PML;

hvor individet er immunsupprimert,

eventuelt hvor individet har HIV, har mottatt en organtransplantasjon, eller lider av en tilstand valgt fra kreft, en hematologisk malignitet, en autoimmun sykdom eller idiopatisk CD4+ lymfocytopeni (ICL).

11. Det immunsuppressive medikamentet for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, eller fremgangsmåten ifølge krav 9 eller 10, videre omfattende å analysere for en tilstedeværelse av JCV i en biologisk prøve fra individet, hvor analysen for en tilstedeværelse av JCV omfatter en JCV-antistofftest eller en CSF IgM-oligoklonal båndtest, eventuelt hvor:

analysen for en tilstedeværelse av JCV omfatter testing av individet med JCV-antistofftesten, hvor JCV-antistofftesten detekterer eller ikke detekterer en tilstedeværelse av JCV, eller

JCV-antistofftesten omfatter å bringe en JCV-deteksjonsreagens i kontakt med en biologisk prøve fra individet, eventuelt hvor JCV-deteksjonsreagensen er valgt fra gruppen som består av et anti-JCV-antistoff, en JCV-spesifikk primer, og kombinasjoner derav.