



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2524060 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G01N 33/569 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.05.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.11.29
(86)	European Application Nr.	11732315.4
(86)	European Filing Date	2011.01.11
(87)	The European Application's Publication Date	2012.11.21
(30)	Priority	2010.01.11, US, 294048 P 2010.03.22, US, 316193 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
	Designated Extension States:	BA ME
(73)	Proprietor	Biogen MA Inc., 225 Binney Street, Cambridge, MA 02142, US-USA
(72)	Inventor	GORELIK, Leonid, 216 Parke Avenue, QuincyMA 02171, US-USA SIMON, Kenneth, J., 454 Windsor Street, CambridgeMA02141, US-USA SUBRAMANYAM, Meena, 3 Corey Avenue, StonehamMA 02180, US-USA RUSHE, Mia, Marie, 30 Henry Street, EverettMA 02149, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, DK-5230 ODENSE, Danmark

(54)	Title	ASSAY FOR JC VIRUS ANTIBODIES
(56)	References Cited:	US-A1- 2007 190 667, US-A1- 2008 044 382, US-A1- 2008 233 150, US-B1- 6 238 859, GOLDMANN C ET AL: "Molecular cloning and expression of major structural protein VP1 of the human polyomavirus JC virus: formation of virus-like particles useful for immunological and therapeutic studies.", JOURNAL OF VIROLOGY MAY 1999, vol. 73, no. 5, May 1999 (1999-05), pages 4465-4469, XP002711817, ISSN: 0022-538X, ROLLISON DANA E ET AL: "Prediagnostic circulating antibodies to JC and BK human polyomaviruses and risk of non-Hodgkin lymphoma.", CANCER EPIDEMIOLOGY, BIOMARKERS & PREVENTION : A PUBLICATION OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, COSPONSORED BY THE AMERICAN SOCIETY OF PREVENTIVE ONCOLOGY MAR 2006, vol. 15, no. 3, March 2006 (2006-03), pages 543-550, XP002711818, ISSN: 1055-9965, VAN ASSCHE GERT ET AL: "Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, BOSTON, MA, US, vol. 353, no. 4, 28 July 2005 (2005-07-28), pages 362-368, XP009123817, ISSN: 1533-4406, DOI: 10.1056/NEJMOA051586, KNOWLES W A ET AL: "The JC virus

antibody response in serum and cerebrospinal fluid in progressive multifocal leucoencephalopathy.", CLINICAL AND DIAGNOSTIC VIROLOGY AUG 1995, vol. 4, no. 2, August 1995 (1995-08), pages 183-194, XP008130197, ISSN: 0928-0197, VERBEECK J ET AL: "JC viral loads in patients with Crohn's disease treated with immunosuppression: can we screen for elevated risk of progressive multifocal leucoencephalopathy?", GUT OCT 2008, vol. 57, no. 10, October 2008 (2008-10), pages 1393-1397, XP009172017, ISSN: 1468-3288, CASAL J I: "Use of the baculovirus expression system for the generation of virus-like particles.", BIOTECHNOLOGY & GENETIC ENGINEERING REVIEWS 2001, vol. 18, 2001, pages 73-87, XP009172013, ISSN: 0264-8725, BRAUN ET AL.: 'Oligonucleotide and plasmid DNA packaging into polyoma VP1 virus-like particles expressed in Escherichia coli Biotechnol.' APPL. BIOCHEM. vol. 29, 1999, pages 31 - 43, XP002225098, WIKIPEDIA: "Polyomavirus capsid protein (VP1)", , Retrieved from the Internet: URL:[http://en.wikipedia.org/wiki/Polyomavirus_capsid_protein_\(VP1\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Polyomavirus_capsid_protein_(VP1)) [retrieved on 2015-01-14], R. P. VISCIDI ET AL: "Serological Cross-Reactivities between Antibodies to Simian Virus 40, BK Virus, and JC Virus Assessed by Virus-Like-Particle-Based Enzyme Immunoassays", CLINICAL AND VACCINE IMMUNOLOGY, vol. 10, no. 2, 1 March 2003 (2003-03-01), pages 278-285, XP055162298, ISSN: 1556-6811, DOI: 10.1128/CDLI.10.2.278-285.2003, WEBER T ET AL: "Analysis of the systemic and intrathecal humoral immune response in progressive multifocal leucoencephalopathy.", THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES JUL 1997, vol. 176, no. 1, July 1997 (1997-07), pages 250-254, XP002711820, ISSN: 0022-1899

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. *In vitro* fremgangsmåte omfattende:

- (a) kontakte en biologisk prøve skaffet fra et individ med høyrensedede viruslignende partikler (HPVLP-er), bestående hovedsakelig av VP1 protein til JC-viruset (JCV), i en løsning under forhold seg er egnet til å binde et JCV-antistoff i prøven til en HPVLP, dermed tilveiebringe en preinkubert prøve;
- (b) kontakte den preinkuberte prøven med HPVLP-er, bestående av hovedsakelig VP1 protein til JCV-et immobilisert på et fast substrat under forhold som er egnet til å binde et JCV-antistoff i prøven til en HPVLP;
- (c) detektere JCV-antistoffnivået i den preinkuberte prøven som bindes til de immobiliserte HPVLP-ene; og
- (d) sammenligne det detekterte JCV-antistoffnivået i den preinkuberte biologiske prøven med JCV-antistoffnivået detektert i en biologisk prøve skaffet fra individet som ble preinkubert i en løsning uten HPVLP-er, og ble kontaktet med HPVLP immobilisert på et fast substrat under forhold som er egnet til å binde et JCV-antistoff i en prøve til en HPVLP.

hvor HPVLP-ene består av flere enn 5, og minst 50, 150 eller 360 VP1 polypeptider.

- ### 2.
- Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor reduksjonen over den spesifikke prosentandelen i det detekterte JCV-antistoffnivået i den preinkuberte prøven sammenlignet med den biologiske prøven skaffet fra individet som ble preinkubert i en løsning uten HPVLP-er, indikerer at prøven er positiv for JCV-antistoff, og en endring i den detekterte JCV-antistoffnivået under en spesifikk prosentandel indikerer at det ikke finnes JCV-spesifikk antistoff i prøven.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori å kontakte den biologiske prøven med HPVLP-er i løsningen er i en tidsperiode valgt fra 30 minutter, én time eller over natten.
4. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori den spesifikke prosentandelen er 40 %.
5. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori den spesifikke prosentandelen velges for å tilveiebringe en falsk negativ rate på 3 % eller mindre for deteksjon av JCV-antistoffer i prøven skaffet fra individet.
6. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori den spesifikke prosentandelen velges for å tilveiebringe en falsk negativ rate på 1% eller mindre for deteksjon av JCV-antistoffer i prøven skaffet fra individet.
7. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori den biologiske prøven skaffet fra individet klassifiseres som negativ for JCV-antistoff når JCV-antistoffnivået i den preinkuberte biologiske prøven som bindes til de immobiliserte HPVLP-ene, er omtrent det samme som JCV-antistoffet detektert i den biologiske prøven skaffet fra individet som ble preinkubert i en løsning uten HPVLP-er.
8. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori HPVLP-ene inneholder mer enn 1, minst 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 eller 72 VP1 pentamerer.
9. Fremgangsmåten i krav 1, hvori:
 - (i) HPVLP videre omfatter minst en av JCV VP2 eller JCV VP3; eller
 - (ii) VP1 i en HPVLP er en rekombinant VP1; eller
 - (iii) minst én VP1 i HPVLP-en er en mutant VP1.
10. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den biologiske prøven er serum.

11. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori prøven er fra et individ foreskrevet en immunmodulator, et individ som vurderer å ta en immunmodulator eller et individ der det er mistanke om progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), hvori immunmodulatoren velges fra en anti-VLA-4-terapi, og anti-CD2-terapi, en anti-CD11a-terapi eller mykofenolatmofetil.
12. Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori individet som foreskrives en immunmodulator eller vurderer at ta en immunmodulator, ikke er blitt administrert immunmodulatoren tidligere.
13. Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori individet har tidligere mottatt én eller flere doser med immunmodulatoren.
14. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori deteksjon av JCV-antistoff som bindes til HPVLP-ene, indikerer at individet:
 - (i) har økt risiko for PML hvis den biologiske prøven er positiv for et JCV-antistoff; eller
 - (ii) ikke er kandidat for å motta behandling med en immunmodulator hvis den biologiske prøven er positiv for et JCV-antistoff; eller
 - (iii) er kandidat for å motta behandling med en immunmodulator og forbedret overvåking for negative symptomer ved behandling med immunmodulatoren, eventuelt hvori de negative symptomene indikerer utvikling av PML.
15. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori mislykket deteksjon av JCV-antistoff som bindes til HPVLP-ene, indikerer at individet er kandidat for å motta behandling med en immunmodulator.

- 16.** Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori et individ med en biologisk prøve fastslått til å ikke ha JCV-antistoffer i en første testing, testes på nytt minst én gang årlig for tilstedeværelse av JCV-antistoffer etter den første testingen.
- 17.** Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori individet der det på den første datoen ble fastslått med fremgangsmåten ifølge 1 eller 2 at vedkommende hadde JCV-antistoffer, testes på nytt på en senere data for å fastslå om individet ikke har JCV-antistoffer.
- 18.** Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst krav 11 til 15, hvori immunmodulatoren er natalizumab.
- 19.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori individet har multippel sklerose (MS) eller Crohns sykdom (CD).