



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2715352 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.04.24
(86)	European Application Nr.	12792375.3
(86)	European Filing Date	2012.05.31
(87)	The European Application's Publication Date	2014.04.09
(30)	Priority	2011.05.31, US, 201161491810 P 2011.07.15, US, 201161508584 P 2011.10.21, US, 201161550257 P 2012.04.20, US, 201261636588 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	Biogen MA Inc., 225 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA
(72)	Inventor	SUBRAMANYAM, Meena, 3 Corey Avenue, Stoneham, MA 02180, USA PLAVINA, Tatiana, 22 Cold Spring Road, North Reading, MA 01864, USA BLOOMGREN, Gary, Lewis, 48 Garfield Road, Concord, MA 01742, USA BOZIC, Carmen, 25 Irving Street, Newton, MA 02459, USA LEE, Sophia, 162 Bishop's Forest Drive, Waltham, MA 02452, USA
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, 5230 ODENSE, Danmark

(54)	Title	METHOD OF ASSESSING RISK OF PML
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/085369 US-B1- 6 238 859 WARNKE CLEMENS ET AL: "Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy: what are the causal factors and can it be avoided?", ARCHIVES OF NEUROLOGY,, vol. 67, no. 8, 1 August 2010 (2010-08-01) , pages 923-930, XP009146630, DOI: 10.1001/ARCHNEUROL.2010.161 SUBRAMANYAM MEENA ET AL: "Anti-JCV Antibodies Are Consistently Detected Prior to and after PML Diagnosis in Natalizumab-Treated MS Patients", NEUROLOGY, vol. 76, no. 9, Suppl. 4, March 2011 (2011-03), pages A636-A637, XP008176353, & 63RD ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ACADEMY-OF-NEUROLOGY; HONOLULU, HI, USA; APRIL 09 -16, 2011 ISSN: 0028-3878 DOBBS TRUDY ET AL: "Performance characteristics of the immunoglobulin G-capture BED-

enzyme immunoassay, an assay to detect recent human immunodeficiency virus type 1 seroconversion.", JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY JUN 2004, vol. 42, no. 6, June 2004 (2004-06), pages 2623-2628, ISSN: 0095-1137

Plavina T ET AL: "Anti-JCV antibody index further defines PML risk in natalizumab-treated MS patients The 27th Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers ACKNOWLEDGMENTS", Accessed March Neurology. Neurology. Warnke C J Neurol Neurosurg Psychiatry Ann Neurol, 30 May 2013 (2013-05-30), pages 1736-1742742, XP055190187, Retrieved from the Internet: URL:https://cmscactrims.confex.com/cmscactrims/2013/webprogram/Handout/Paper1642/Plavina_Tysabri_JCV_Ab_Index_2013_CMSC_Poster_FINAL.pdf [retrieved on 2015-05-19]

LEONID GORELIK ET AL: "Anti-JC virus antibodies: Implications for PML Risk Stratification", ANNALS OF NEUROLOGY, vol. 68, no. 3, 24 August 2010 (2010-08-24), pages 295-303, XP055136721, ISSN: 0364-5134, DOI: 10.1002/ana.22128

GORELIK ET AL. XP055136721: 'Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification' ANN NEUROL. vol. 68, no. 3, September 2010, pages 295 - 303, XP055136721

SANDROCK ALFRED ET AL: "Risk Stratification for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) in MS Patients: Role of Prior Immunosuppressant Use, Natalizumab-Treatment Duration, and Anti-JCV Antibody Status", NEUROLOGY, vol. 76, no. 9, Suppl. 4, March 2011 (2011-03), page A248, XP055189963, & 63RD ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ACADEMY-OF-NEUROLOGY; HONOLULU, HI, USA; APRIL 09 -16, 2011 ISSN: 0028-3878

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 evaluere en pasients risiko for å utvikle PML (progressiv multifokal leukoencefalopati), fremgangsmåten omfattende:

fastslå et JC-virus (JCV) antistofftiter, uttrykt som en indeksverdi i en serum- eller plasmaprøve av pasienten hvori det fastslås at pasienten har stor risiko hvis JCV-antistoff-indeksverdien fastslås som $> 1,5$;

hvori indeksverdien fastslås ved å normalisere en OD-verdi til prøven til en cutoff-kalibrator, hvori cutoff-kalibratoren justeres for å ha en OD-verdi på 1, hvori cutoff-kalibratoren omfatter en blanding av serum-positiv for JCV-antistoffer og serum-negativ for JCV-antistoffer.

hvori normalisering av en OD-verdi til en negativ kontroll omfattende JCV-antistoff negativ serum til cutoff-kalibratoren fører til en indeksverdi på 0,1, og

hvori JCV-antistofftiteret fastslås med et ELISA-assay for å detektere JCV-antistoff i prøven.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori JCV-antistofftiteret testes på nytt i 6-måneders eller 12-måneders intervaller, hvori en økning i antistofftiter eller prosentvis inhibering indikerer en økning i pasientens risiko for å utvikle PML.

3. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst krav 1–2, videre omfattende:

(a) fastslå om pasienten har mottatt behandling med natalizumab i mer enn 24 måneder; og/eller

(b) fastslå om pasienten har mottatt en bestemt ikke-anti-VLA-4 immunosuppressiv terapi, hvori den bestemte ikke-anti-VLA-4 immunosuppressive terapien velges fra mitoksantron, metotreksat, azatioprin, syklofosamid, mykofenolat, anti-CD20-terapi, anti-CD11a-terapi og mykofenolatmofetil.

4. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst krav 1–3, hvori pasienten klassifiseres som at vedkommende har høyere risiko for PML hvis pasienten har mottatt natalizumab i mer enn 24 måneder, og har ikke tidligere mottatt en bestemt ikke-anti-VLA-4 immunosuppressiv terapi, hvori den bestemte ikke-anti-VLA-4 immunosuppressive terapien velges fra mitoksantron, metotreksat, azatioprin, syklofosamid, mykofenolat, anti-CD20-terapi, anti-CD11a-terapi og mykofenolatmofetil.

5. Fremgangsmåten ifølge hvilket som helst krav 1–4, videre omfattende overvåking av pasienter som gjelder utvikling av PML, hvori overvåkingen inkluderer MRI-skanning for å identifisere hjernelesjoner.

6. Fremgangsmåte for å evaluere en pasients risiko for å utvikle PML ifølge krav 1, omfattende:

- (a) fastslå om et nivå av anti-JCV-antistoffer er større enn en indeksverdi på 1,5;
- (b) fastslå om pasienten har mottatt natalizumab i mer enn 24 måneder;
- og
- (c) fastslå om pasienten har mottatt en ikke-anti-VLA-4 immunosuppressiv terapi, hvori den ikke-anti-VLA-4 immunosuppressive terapien velges fra mitoksantron, metotreksat, azatioprin, syklofosamid, mykofenolat, anti-CD20-terapi, anti-CD11a-terapi og mykofenolatmofetil; og responsive for fastslåelsene, evalueringen av pasientens risiko for å utvikle PML.

7. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori pasienten mottar behandling med natalizumab.