



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3339865 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
G01N 33/68 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2022.11.28

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2022.08.24

(86) European Application Nr. 17203178.3

(86) European Filing Date 2011.01.11

(87) The European Application's Publication Date 2018.06.27

(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

(62) Divided application EP2524060, 2011.01.11

(73) Proprietor Biogen MA Inc., 225 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA

(72) Inventor GORELIK, Leonid, 216 Parke Avenue, Quincy, MA 02171, USA
SIMON, Kenneth, J., 454 Windsor Street, Cambridge, MA 02141, USA
SUBRAMANYAM, Meena, 3 Corey Avenue, Stoneham, MA 02180, USA
RUSHE, Mia, Marie, 30 Henry Street, Everett, MA 02149, USA

(74) Agent or Attorney Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **ASSAY FOR JC VIRUS ANTIBODIES**

(56) References
Cited: US-A1- 2007 207 141, US-B1- 6 238 859, WO-A1-2010/090757,
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
VAN ASSCHE GERT ET AL: "Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE -, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, US, vol. 353, no. 4, 28 July 2005 (2005-07-28) , pages 362-368, XP009123817, ISSN: 1533-4406, DOI: 10.1056/NEJMOA051586
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, XP55162298, ISSN: 1556-6811, DOI: 10.1128/CDLI.10.2.278-285.2003
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

EUGENE O. MAJOR: "Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients on Immunomodulatory Therapies*", ANNUAL REVIEW OF MEDICINE, vol. 61, no. 1, 1 February 2010 (2010-02-01), pages 35-47, XP055162302, ISSN: 0066-4219, DOI: 10.1146/annurev.med.080708.082655

WEBER T ET AL: "Analysis of the systemic and intrathecal humoral immune response in progressive multifocal leukoencephalopathy.", THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES JUL 1997, vol. 176, no. 1, July 1997 (1997-07), pages 250-254, XP002711820, ISSN: 0022-1899

CARTER J J ET AL: "Lack of serologic evidence for prevalent simian virus 40 infection in humans", JNCI CANCER SPECTRUM, OXFORD UNIVERSITY PRESS, OXFORD, GB, vol. 95, no. 20, 15 October 2003 (2003-10-15), pages 1522-1530, XP002564467, ISSN: 1475-4029, DOI: 10.1093/JNCI/DJG074

KNOWLES W A ET AL: "The JC virus antibody response in serum and cerebrospinal fluid in progressive multifocal leukoencephalopathy.", CLINICAL AND DIAGNOSTIC VIROLOGY AUG 1995, vol. 4, no. 2, August 1995 (1995-08), pages 183-194, XP008130197, ISSN: 0928-0197

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

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 for identifisering av om et individ har økt risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), hvori individet identifiseres som å ha en økt risiko for PML dersom en biologisk prøve innhentet fra individet er positiv for JCV-antistoff, hvori nivået av JCV-antistoff fastsettes av:

(a) kontakte en biologisk prøve innhentet fra et individ med høyrensede viruslignende partikler (HPVLP-er), bestående hovedsakelig av VP1-protein for JC-viruset (JCV), i en løsning under forhold som er egnet til å binde et JCV-antistoff i prøven til en HPVLP, for slik å tilveiebringe en preinkubert prøve;

(b) kontakte den preinkuberte prøven med HPVLP-er, bestående av hovedsakelig VP1-protein for 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;

(d) kontakte en del av den biologiske prøven som ble inkubert i løsningen uten HPVLP-er under de samme betingelsene anvendt for trinn (b), og deteksjon av nivået av JCV-antistoff som binder til den immobiliserte HPVLP, og

(e) sammenligne det detekterte JCV-antistoffnivået i den preinkuberte prøven fra trinn (a) til (c) med JCV-antistoffnivået detektert i prøven i trinn (d);

hvori en reduksjon i det detekterte JCV-antistoffnivået i den preinkuberte prøven sammenlignet med prøven innhentet fra individet som ble inkubert i løsning uten HPVLP-er, indikerer at prøven er positiv for JCV-antistoff,

og en endring i det detekterte JCV-antistoffnivået under en spesifikk prosentandel indikerer at det ikke finnes JCV-spesifikt antistoff i prøven,

hvori HPVLP-ene er sammensatt av mer enn 5, minst 50, 150 eller 360 VP1-polyeptider; hvori fremgangsmåten videre inkluderer fastsetting av anti-JCV-antistoffnivået hos individet i en prøve fra en dato etter den første prøven, sammenligne nivået av anti-JCV-antistoffer i prøven fra den etterfølgende datoen med nivået i prøven fra den første prøven; og fastsetting av om individet har økt risiko for PML ved den etterfølgende datoen sammenlignet med tidspunktet for den første prøven.

2. 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 ved 4 °C.
3. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av krav 1 eller 2, hvori den spesifikke prosentandelen er 40 %.
4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori essayet tilveiebringer en falsk negativ rate på 3 % eller mindre for deteksjon av JCV-antistoffer i den biologiske prøven innhentet fra individet.
5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori essayet tilveiebringer en falsk negativ rate på 1 % eller mindre for deteksjon av JCV-antistoffer i den biologiske prøven innhentet fra individet.
6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori HPVLP-ene inneholder mer enn 1, minst 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 eller 72 VP1-pentamerer.
7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, 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.
8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori den biologiske prøven er serum.
9. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori den biologiske prøven er fra et individ foreskrevet en immunmodulator eller et individ som vurderer å ta en immunmodulator, hvori immunmodulatorene velges fra en anti-VLA-4-terapi, en anti-CD20-terapi, en anti-CD11a-terapi eller mykofenolatmofetil.

- 10.** Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori individet
(a) ikke har fått administrert immunmodulatoren tidligere, eller
(b) har tidligere mottatt én eller flere doser av immunmodulatoren.
- 11.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, 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.
- 12.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 9 eller 10, hvori immunmodulatoren er natalizumab.
- 13.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori individet har multippel sklerose (MS) eller Crohns sykdom (CD).