



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3575792 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

G01N 33/569 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.02.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.11.30
(86)	European Application Nr.	19169482.7
(86)	European Filing Date	2012.05.31
(87)	The European Application's Publication Date	2019.12.04
(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
(62)	Divided application	EP2715352, 2012.05.31
(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, 101 Manet Road, Chestnut Hill, MA 02467, USA LEE, Sophia, 162 Bishop's Forest Drive, Waltham, MA 02452, USA
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	METHOD OF ASSESSING RISK OF PML
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/085369 WRIGHT P F ET AL: "Standardisation and validation of enzyme-linked immunosorbent assay techniques for the detection of antibody in infectious disease diagnosis.", REVUE SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE (INTERNATIONAL OFFICE OF EPIZOOTICS) JUN 1993, vol. 12, no. 2, June 1993 (1993-06), pages 435-450, ISSN: 0253-1933 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 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 HOU JEAN ET AL: "JC virus can infect human immune and nervous system progenitor cells: implications for pathogenesis.", ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY 2006, vol. 577, 2006, pages 266-273, ISSN: 0065-2598

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

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

A. Q. REUWER ET AL: "The clinical utility of JC virus antibody index measurements in the context of progressive multifocal leukoencephalopathy", ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA., vol. 136, 1 November 2017 (2017-11-01), pages 37-44, XP055628651, DK ISSN: 0001-6314, DOI: 10.1111/ane.12840

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 progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), fremgangsmåten omfattende:

i) fastslå, i en serum- eller plasmaprøve til pasienten, en anti-JC-virus (JCV) antistofftiter, hvori anti-JCV-antistofftiteren fastslås av en ELISA-analyse omfattende følgende trinn:

(a) danne en reaksjonsblanding omfattende en alikvot av prøve og et substrat som det er anordnet høyrensede viruslignende partikler (HPVLP-er) på, og

(b) detektere nivået av anti-JCV-antistoff bundet til substratet som det er anordnet HPVLP-er på;

hvori anti-JCV-antistofftiteren uttrykkes som en indeksverdi, hvori indeksverdien fastslås ved å normalisere en verdi av optisk tetthet (OD) for prøven til en avskjæringskalibrator justert til å ha en nOD på 1, og en positiv kontroll justeres til å ha en nOD på 1,3; hvori avskjæringskalibratoren og den positive kontrollen omfatter en blanding av serum positivt for anti-JCV-antistoffer og serum negativt for anti-JCV-antistoffer, og hvori en negativ kontroll omfatter anti-JCV-antistoff negativt serum og har en nOD på 0,1;

og

ii) fastslå at pasienten har høy risiko for å utvikle PML hvis anti-JCV-antistoffindeksverdien fastslås til å være $> 1,5$.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori

anti-JCV-antistofftiteren uttrykkes som en indeksverdi for en første reaksjonsblanding omfattende en første alikvot av serum- eller plasmaprøven til pasienten og et substrat som det er anordnet HPVLP på; og

i et andre trinn fastslås en % inhibering som indikerer en grad i hvilken inkubasjon med HPVLP i løselig fase reduserer et nivå av ubundet anti-JCV-antistoff som binder seg til HPVLP anordnet på et substrat sammenlignet med den første reaksjonsblandingen, i en andre reaksjonsblanding omfattende en andre alikvot av serum- eller plasmaprøven til pasienten og et substrat som det er anordnet HPVLP på; og

fastslå at pasienten har høy risiko for å utvikle PML hvis anti-JCV-antistoffindeksverdien fastslås til å være $> 1,5$ og % inhibering fastslås til å være $> 70 \%$.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvori anti-JCV-antistofftiteren eller % inhiberingen fastslås før en administrering av natalizumab.
4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori anti-JCV-antistofftiteren eller % inhiberingen fastslås etter at pasienten har startet en behandling med natalizumab.
5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, også omfattende:
 - (a) fastslå om pasienten har mottatt behandling med natalizumab i mer enn 24 måneder; eller
 - (b) fastslå om pasienten har mottatt en ikke-anti-VLA-4-immunsuppressiv terapi, hvori den ikke-anti-VLA-4-immunsuppressive terapien er valgt fra mitoksantron, metotreksat, azatioprin, syklofosamid, mykofenolat, anti-CD20-terapi, anti-CD11a-terapi, og mykofenolatmofetil.
6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori anti-JCV-antistofftiteren eller % inhibering testes på nytt med 6 måneders eller 12 måneders intervaller.
7. Fremgangsmåten ifølge krav 6, hvori en økning i anti-JCV-antistofftiter eller % inhibering indikerer en økning i pasientens risiko for å utvikle PML.
8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori pasienten har multipel sklerose.
9. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori pasienten fastslått å ha høy risiko for å utvikle PML, fastslås å ha høyere risiko for å utvikle PML hvis pasienten har mottatt natalizumab i mer enn 24 måneder og ikke tidligere har mottatt en ikke-anti-VLA-4-immunsuppressiv terapi, hvori den ikke-anti-VLA-4-immunsuppressive terapien er valgt fra mitoksantron, metotreksat, azatioprin, syklofosamid, mykofenolat, anti-CD20-terapi, anti-CD11a-terapi og mykofenolatmofetil.