



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3601533 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12N 5/0783 (2010.01)
C12M 1/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (45) Translation Published 2021.05.18
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.02.24
- (86) European Application Nr. 18709132.7
- (86) European Filing Date 2018.01.05
- (87) The European Application's Publication Date 2020.02.05
- (30) Priority 2017.03.29, US, 201762478506 P
2017.07.31, US, 201762539410 P
2017.08.21, US, 201762548306 P
2017.09.05, US, 201762554538 P
2017.09.15, US, 201762559374 P
2017.10.02, US, 201762567121 P
2017.10.26, US, 201762577655 P
2017.11.07, US, 201762582874 P
2017.12.08, US, 201762596374 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
- Designated Validation States: MA ; MD
- (73) Proprietor Iovance Biotherapeutics, Inc., 999 Skyway Road Suite 150, San Carlos, CA 94070, USA
- (72) Inventor WARDELL, Seth, 30204 USF Holly Drive, Tampa, FL 33620, USA
BENDER, James, 3 Cloverdale, Rancho Santa Margarita, CA 92688, USA
LOTZE, Michael, T., 5134 Westminster Place, Pittsburgh, PA 15232, USA
- (74) Agent or Attorney Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **PROCESSES FOR PRODUCTION OF TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES AND USES OF SAME IN IMMUNOTHERAPY**

(56) References Cited: WO-A1-2013/088147, WO-A1-2013/057500, US-A1- 2012 244 133, WO-A1-2016/053338

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 ekspandere tumorinfiltrerende lymfocytter (TIL-er) til en terapeutisk populasjon av TIL-er omfattende:

5 (a) å tilsette bearbeidede tumorfragmenter fra en tumor resektert fra en pasient i et lukket system for å oppnå en første populasjon av TIL-er;

(b) å utføre en første ekspansjon ved å dyrke den første populasjonen av TIL-er i et cellekulturmedium omfattende IL-2 for å fremstille en andre populasjon av TIL-er, hvori den første ekspansjonen utføres i en lukket beholder som tilveiebringer et første gassgjennomtrengelig overflateområde, hvori den første ekspansjonen utføres i ca. 3–11 dager for å oppnå den andre populasjonen av TIL-er, hvori den andre populasjonen av TIL-er er minst 50 ganger større i antall enn den første populasjonen av TIL-er, og hvori overgangen fra trinn (a) til trinn (b) forekommer uten å åpne systemet;

15 (c) å utføre en andre ekspansjon ved å supplere cellekulturmediet til den andre populasjonen av TIL-er med ytterligere IL-2, OKT-3 og antigenpresenterende celler (APC-er), for å fremstille en tredje populasjon av TIL-er, hvori den andre ekspansjonen utføres i ca. 7–11 dager for å oppnå den tredje populasjonen av TIL-er, hvori den tredje populasjonen av TIL-er er en terapeutisk populasjon av TIL-er, hvori den andre ekspansjonen utføres i en lukket beholder som tilveiebringer et andre gassgjennomtrengelig overflateområde, og hvori overgangen fra trinn (b) til trinn (c) forekommer uten å åpne systemet;

20 (d) å høste den terapeutiske populasjonen av TIL-er oppnås fra trinn (c), hvori overgangen fra trinn (c) til trinn (d) forekommer uten å åpne systemet, og hvori den terapeutiske populasjonen av TIL-er høstet omfatter tilstrekkelige TIL-er for en terapeutisk effektiv dosering av TIL-ene;

25 (e) å overføre den høstede TIL-populasjonen fra trinn (d) til en infusjonspose, hvori overføringen fra trinn (d) til (e) forekommer uten å åpne systemet, og

(f) å kryokonservere infusjonsposen omfattende den høstede TIL-populasjonen ved anvendelse av en kryokonserveringsprosess.

30 2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, der antallet av TIL-er tilstrekkelig for en terapeutisk effektiv dosering er fra ca. 1×10^9 til 5×10^9 TIL-er.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, der antallet av TIL-er tilstrekkelig for en terapeutisk effektiv dosering er fra ca. 5×10^9 til 1×10^{10} TIL-er.

4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori kryokonserveringsprosessen utføres ved anvendelse av et 1:1-forhold mellom høstet TIL-populasjon og kryokonserveringsmedium.
- 5
5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori de antigenpresenterende cellene er perifere mononukleære blodceller (PBMC-er).
6. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori trinn (a) til (e) utføres i løpet av en periode på ca. 10 dager til ca. 22 dager.
- 10
7. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori trinn (a) til (e) utføres i løpet av en periode på ca. 15 dager til ca. 22 dager.
- 15
8. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori trinn (a) til (e) utføres i løpet av en periode på ca. 10 dager til ca. 20 dager.
9. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori trinn (a) til (e) utføres i løpet av en periode på ca. 20 dager til ca. 22 dager.
- 20
10. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori ved trinn (c) tilsettes de antigenpresenterende cellene (APC-ene) til cellekulturen til den andre populasjonen av TIL-er i et APC:TIL-forhold på 25:1.
- 25
11. Fremgangsmåten ifølge krav 4, hvori kryokonserveringsmediet omfatter dimetylsulfoksid (DMSO).
12. Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori kryokonserveringsmediet omfatter 7 % til 10 % DMSO.