



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3730608 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.12.16
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.10.23
(86)	European Application Nr.	20161179.5
(86)	European Filing Date	2018.01.05
(87)	The European Application's Publication Date	2020.10.28
(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
(62)	Divided application	EP3601533, 2018.01.05
(73)	Proprietor	Iovance Biotherapeutics, Inc., 825 Industrial Road Suite 400, 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-A1-2013/057500, WO-A1-2013/088147, WO-A1-2016/053338, US-A1- 2011 052 530,
US-A1- 2012 244 133
M. DONIA ET AL: "Characterization and Comparison of 'Standard' and 'Young' Tumour-
Infiltrating Lymphocytes for Adoptive Cell Therapy at a Danish Translational Research
Institution : Characterization and Comparison of 'Standard' and 'Young' TILs", SCANDINAVIAN
JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 75, no. 2, 1 February 2012 (2012-02-01), GB, pages 157 -
167, XP055560924, ISSN: 0300-9475, DOI: 10.1111/j.1365-3083.2011.02640.x

M. J. BESSER ET AL: "Clinical Responses in a Phase II Study Using Adoptive Transfer of Short-term Cultured Tumor Infiltration Lymphocytes in Metastatic Melanoma Patients", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 16, no. 9, 20 April 2010 (2010-04-20), US, pages 2646 - 2655, XP055448438, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0041
KHOI Q. TRAN ET AL: "Minimally Cultured Tumor-infiltrating Lymphocytes Display Optimal Characteristics for Adoptive Cell Therapy", JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY, vol. 31, no. 8, 1 October 2008 (2008-10-01), pages 742 - 751, XP055031158, ISSN: 1524-9557, DOI: 10.1097/CJI.0b013e31818403d5

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 omfattende en første populasjon av TIL-er fra en tumor reseksjonert fra et individ inn i et lukket system;
- (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
- 10 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;
- (c) å utføre en andre ekspansjon ved å supplere cellekulturmediet til den andre
- 15 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 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
- 20 overgangen fra trinn (b) til trinn (c) forekommer uten å åpne systemet;
- (d) å høste den tredje populasjonen av TIL-er oppnådd fra trinn (c), hvori overgangen fra trinn (c) til trinn (d) forekommer uten å åpne systemet;
- (e) å overføre den høstede tredje TIL-populasjonen fra trinn (d) til en infusjonspose, hvori overføringen fra trinn (d) til (e) forekommer uten å åpne systemet, og
- 25 (f) å kryokonservere infusjonsposen omfattende den høstede TIL-populasjonen fra trinn (e) ved å anvende en kryokonserveringsprosess, hvori den terapeutiske populasjonen av TIL-er høstet i trinn (d) omfatter tilstrekkelige TIL-er for en terapeutisk effektiv dosering av TIL-ene, hvori fremgangsmåten omfatter å analysere TIL-ene for levedyktighet og hvori levedyktigheten til den terapeutiske populasjonen av TIL-er når de er tint er større enn eller lik 70 %.
- 30
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, videre omfattende å analysere tinte kryokonserverte TIL-er for levedyktighet.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori intet valg av den første populasjonen av TIL-er, den andre populasjonen av TIL-er, den tredje populasjonen av TIL-er, høstet TIL-populasjon og/eller den terapeutiske TIL-populasjonen utføres under trinnene (a) til (f).
- 5 4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori APC-ene er perifere blodmononukleære celler (PBMC-er).
5. Fremgangsmåten ifølge krav 4, hvori PBMC-ene suppleres i forholdet 1:25 TIL:PBMC-er.
- 10 6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori trinn (a) til (e) utføres innen en periode på 20 dager til 22 dager.
7. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori trinn (a) til (e) utføres innen en periode på 22 dager.
- 15 8. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori kreften velges fra gruppen som består av melanom, eggstokkreft, livmorhalskreft, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), lungekreft, blærekreft, brystkreft, kreft forårsaket av humant papillomavirus, hode- og halskreft (inkludert plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC)), nyrekreft og nyrecellekarsinom.
- 20 9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori kreften velges fra gruppen som består av melanom, HNSCC, livmorhalskreft og NSCLC.
- 25 10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori kreften er melanom.
11. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori kreften er HNSCC.
- 30 12. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori kreften er livmorhalskreft.
13. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvori kreften er NSCLC.

14. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori, før trinn (a), omfatter fremgangsmåten å oppnå den første populasjonen av TIL-er fra en tumor reseksjonert fra et individ ved å behandle en tumorprøve oppnådd fra individet til flere tumorfragmenter.

5 **15.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori risikoen for mikrobiell kontaminering reduseres sammenlignet med et åpent system.

10 **16.** Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst foregående krav, hvori den tredje populasjonen av TIL-er er en terapeutisk populasjon av TIL-er som omfatter en økt delpopulasjon av effektor-T-celler og/eller sentralminne-T-celler i forhold til den andre populasjonen av TIL-er, hvori effektor-T-cellene og/eller sentralminne-T-celler oppnådd i den terapeutiske populasjonen av TIL-er viser én eller flere egenskaper valgt fra gruppen som består av å uttrykke CD27+, uttrykke CD28+, lengre telomerer, økt CD57-uttrykking og redusert CD56-uttrykking i forhold til effektor-T-celler, og/eller sentralminne-T-celler oppnådd
15 fra den andre populasjonen av celler.

17. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori levedyktigheten til den terapeutiske populasjonen av TIL-er når de er tint er større enn 70 %.

20 **18.** Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori levedyktigheten til den terapeutiske populasjonen av TIL-er når de er tint er større enn 86 %.