



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3775165 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C12N 5/0783 (2010.01)

A01N 1/02 (2006.01)

A61K 35/17 (2015.01)

C12M 3/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.03.27
(86)	European Application Nr.	18745741.1
(86)	European Filing Date	2018.06.29
(87)	The European Application's Publication Date	2021.02.17
(30)	Priority	2018.03.29, US, 201815940901
(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:	KH; MA; MD; TN
(73)	Proprietor	Iovance Biotherapeutics, Inc., 825 Industrial Road Suite 400, San Carlos, CA 94070, USA
(72)	Inventor	WARDELL, Seth, c/o Iovance Biotherapeutics, Inc. 999 Skyway Road Suite 150, San Carlos CA 94070, USA BENDER, James, 3 Cloverdale, Rancho Santa Margarita, CA 92688, 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-A1-2017/001784 JIN JIANJIAN ET AL: "Simplified method of the growth of human tumor infiltrating lymphocytes in gas-permeable flasks to numbers needed for patient treatment", JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, US, vol. 35, no. 3, 1 April 2012 (2012-04-01), pages 283-292, XP008153078, ISSN: 1537-4513, DOI: 10.1097/CJI.0B013E31824E801F JIANJIAN JIN ET AL: "Enhanced clinical-scale manufacturing of TCR transduced T-cells using closed culture system modules", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, vol. 16, no. 1, 24 January 2018 (2018-01-24), XP055517154, DOI: 10.1186/s12967-018-1384-z ROHIN K. IYER ET AL: "Industrializing Autologous Adoptive Immunotherapies: Manufacturing Advances and Challenges", FRONTIERS IN MEDICINE, vol. 5, 23 May 2018 (2018-05-23), XP055517161, DOI: 10.3389/fmed.2018.00150 PRADIP BAJGAIN ET AL: "Optimizing the production of suspension cells using the G-Rex "M" series", MOLECULAR THERAPY - METHODS & CLINICAL DEVELOP, vol. 1, 1 January 2014 (2014-01-01), page 14015, XP055517156, GB ISSN: 2329-0501, DOI: 10.1038/mtm.2014.15

KLAPPER J A ET AL: "Single-pass, closed-system rapid expansion of lymphocyte cultures for adoptive cell therapy", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.,AMSTERDAM, NL, vol. 345, no. 1-2, 30 June 2009 (2009-06-30), pages 90-99, XP026132879, ISSN: 0022-1759, DOI: 10.1016/J.JIM.2009.04.009 [retrieved on 2009-04-21]

ROBERT PT SOMERVILLE ET AL: "Clinical scale rapid expansion of lymphocytes for adoptive cell transfer therapy in the WAVE bioreactor", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, BIOMED CENTRAL, vol. 10, no. 1, 4 April 2012 (2012-04-04), page 69, XP021126773, ISSN: 1479-5876, DOI: 10.1186/1479-5876-10-69

THOMAS ZULIANI ET AL: "Value of large scale expansion of tumor infiltrating lymphocytes in a compartmentalised gas-permeable bag: interests for adoptive immunotherapy", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, BIOMED CENTRAL, vol. 9, no. 1, 16 May 2011 (2011-05-16), page 63, XP021100790, ISSN: 1479-5876, DOI: 10.1186/1479-5876-9-63

Seth Wardell ET AL: "A cryopreserved tumor infiltrating lymphocyte (TIL) product for LN-144", , 8 November 2017 (2017-11-08), XP055516917, Retrieved from the Internet:
URL:http://www.iovance.com/wp-content/uploads/2017/11/SITC2017_Seth_poster_FINAL_SWD_E_PRINT_7Nov2017.pdf [retrieved on 2018-10-18]

IKARASHI H ET AL: "Solid-phase anti-CD3 antibody activation and cryopreservation of human tumor-infiltrating lymphocytes derived from epithelial ovarian cancer", JAPANESE JOURNAL OF CANCER RESE, JAPANESE CANCER ASSOCIATION, TOKYO, JP, vol. 83, no. 12, 1 December 1992 (1992-12-01), pages 1359-1365, XP009186820, ISSN: 0910-5050, DOI: 10.1111/J.1349-7006.1992.TB02770.X

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 og eventuelt OKT-3, 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 3–14 dager for å oppnå den andre populasjonen av TIL-er 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 populasjonen av TIL-er med ytterligere IL-2, eventuelt OKT-3 og antigenpresenterende celler
15 (APC-er), for å fremstille en tredje populasjon av TIL-er, hvori den andre ekspansjonen utføres i 4 til 6 dager for å oppnå den tredje populasjonen 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;

(d) å splitte den tredje populasjonen av TIL-er i et første mangfold av fem eller færre
20 delpopulasjoner av TIL-er, hver delpopulasjon omfattende minst $1,0 \times 10^9$ TIL-er, og utføre en tredje ekspansjon av det første mangfoldet av delpopulasjoner av TIL-er ved å supplere cellekulturmediet til hver delpopulasjon av TIL-er med ytterligere IL-2, eventuelt OKT-3, for å fremstille et andre mangfold av delpopulasjoner av TIL-er, hvori det andre mangfoldet av delpopulasjoner av TIL-er omfatter en terapeutisk populasjon av TIL-er, hvori den tredje
25 ekspansjonen utføres i 5 til 7 dager, hvori den tredje ekspansjonen for hver delpopulasjon utføres i en lukket beholder som tilveiebringer et tredje gassgjennomtrengelig overflateområde, og hvori overgangen fra trinn (c) til trinn (d) forekommer uten å åpne systemet;

(e) å høste den terapeutiske populasjonen av TIL-er oppnådd fra trinn (d), hvori overgangen fra trinn (d) til trinn (e) forekommer uten å åpne systemet; og

30 (f) å overføre den høstede TIL-populasjonen fra trinn (e) til en infusjonspose, hvori overføringen fra trinn (e) til (f) forekommer uten å åpne systemet.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori den terapeutiske populasjonen av TIL-er høstet i trinn (e) omfatter tilstrekkelige TIL-er for en terapeutisk effektiv dosering av TIL-ene, hvori

eventuelt antallet av TIL-er tilstrekkelig for en terapeutisk effektiv dosering er fra $2,3 \times 10^{10}$ til $13,7 \times 10^{10}$.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 2, videre omfattende trinnet med kryokonservering av infusjonsposen omfattende den høstede TIL-populasjonen ved anvendelse av en kryokonserveringsprosess, hvori eventuelt kryokonserveringsprosessen utføres ved anvendelse av et 1:1-forhold mellom høstet TIL-populasjon og kryokonserveringsmedium.
4. Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvori de antigenpresenterende cellene er perifere mononukleære blodceller (PBMC-er) hvori PBMC-ene eventuelt er bestrålt og allogene.
5. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori høstingen i trinn (e) utføres ved anvendelse av et LOVO-cellebehandlingssystem.
6. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori infusjonsposen i trinn (f) er en HypoThermosol-holdig infusjonspose.
7. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori trinn (b) utføres innen en periode på 10 dager, 11 dager eller 12 dager.
8. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori trinn (b) utføres innen en periode på 11 dager.
9. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori trinnene (a) til (f) utføres innen en periode på 10 dager til 22 dager.
10. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori trinnene (a) til (f) utføres innen en periode på 10 dager til 20 dager.
11. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori trinnene (a) til (f) utføres innen en periode på 10 dager til 15 dager.
12. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori trinnene (a) til (f) utføres på 22 dager eller mindre.

13. Fremgangsmåten ifølge krav 2, hvori trinnene (a) til (f) og kryokonservering utføres på 22 dager eller mindre.
14. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 8, hvori trinn (c) utføres i 108 timer til 132 timer.
15. Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvori trinn (c) utføres i 108 timer, 5 dager eller 132 timer.
16. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 8, hvori trinn (c) og trinn (d) utføres innen en periode på 10 dager til 12 dager.
17. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 8, hvori trinn (c) og trinn (d) utføres innen en periode på 10 dager, 11 dager eller 12 dager.
18. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 17, hvori den terapeutiske populasjonen av TIL-er 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 fra den andre populasjonen av celler.
19. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 18, hvori effektor-T-cellene og/eller sentralminne-T-cellene oppnådd i den terapeutiske populasjonen av TIL-er viser økt CD57-ekspresjon og redusert CD56-ekspresjon i forhold til effektor-T-celler, og/eller sentralminne-T-celler oppnådd fra den andre populasjonen av celler.
20. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 19, hvori risikoen for mikrobiell kontaminering reduseres sammenlignet med et åpent system.
21. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori hver lukkede beholder omfatter en enkelt bioreaktor.

22. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvori den andre populasjonen av TIL-er er minst 50 ganger større i antall enn den første populasjonen av TIL-er.