

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 49277 B1** (51) Cl. internationale : **C12N 5/0783; C12M 1/04**

(43) Date de publication :  
**31.05.2021**

---

(21) N° Dépôt :  
**49277**

(22) Date de Dépôt :  
**05.01.2018**

(30) Données de Priorité :  
**29.03.2027 US 201762478506P**

(71) Demandeur(s) :  
**IOVANCE BIOTHERAPEUTICS INC [US], (US)**

(72) Inventeur(s) :  
**WARDELL SETH ; BENDER JAMES ; LOTZE MICHAEL T**

(74) Mandataire :  
**MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**

**(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP18709132.7**

---

(54) Titre : **PROCÉDÉS DE PRODUCTION DE LYMPHOCYTES INFILTRANT LES TUMEURS ET LEURS UTILISATIONS EN IMMUNOTHÉRAPIE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des procédés améliorés et/ou raccourcis pour l'expansion de TIL et la production de populations thérapeutiques de TIL, comprenant de nouveaux procédés pour l'expansion de populations TIL dans un système fermé qui conduisent à une efficacité améliorée, un phénotype amélioré, et une santé métabolique accrue des TIL dans une période de temps plus courte, tout en permettant une contamination microbienne réduite ainsi que des coûts diminués. De tels TIL trouvent une utilisation dans des régimes thérapeutiques thérapeutiques.

**REVENDICATIONS :**

1. Procédé d'expansion de lymphocytes infiltrant les tumeurs (TIL) dans une population thérapeutique de TIL comprenant :

- (a) l'ajout de fragments tumoraux traités provenant d'une tumeur réséquée d'un patient dans un système fermé pour obtenir une première population de TIL ;
- (b) la réalisation d'une première expansion en cultivant la première population de TIL dans un milieu de culture cellulaire comprenant de l'IL-2 pour produire une deuxième population de TIL, ladite première expansion étant effectuée dans un récipient fermé fournissant une première surface perméable aux gaz, ladite première expansion étant effectuée pendant environ 3 à 11 jours pour obtenir la deuxième population de TIL, ladite deuxième population de TIL étant au moins 50 fois plus grande en nombre que la première population de TIL, et la transition de l'étape (a) à l'étape (b) se produisant sans ouvrir le système ;
- (c) la réalisation d'une seconde expansion en complétant le milieu de culture cellulaire de la deuxième population de TIL avec un complément d'IL-2, de l'OKT-3 et des cellules présentant des antigènes (APC), pour produire une troisième population de TIL, ladite seconde expansion étant effectuée pendant environ 7 à 11 jours pour obtenir la troisième population de TIL, ladite troisième population de TIL étant une population thérapeutique de TIL, ladite seconde expansion étant effectuée dans un récipient fermé fournissant une deuxième surface perméable aux gaz, et la transition de l'étape (b) à l'étape (c) se produisant sans ouvrir le système ;
- (d) la récolte de la population thérapeutique de TIL obtenue à partir de l'étape (c), la transition de l'étape (c) à l'étape (d) se produisant sans ouvrir le système, et ladite population thérapeutique de TIL récoltée comprenant suffisamment de TIL pour une dose thérapeutiquement efficace des TIL ;
- (e) le transfert de la population de TIL récoltée de l'étape (d) vers une poche de perfusion, le transfert de l'étape (d) à l'étape (e) se produisant sans ouvrir le système ; et
- (f) la cryoconservation de la poche de perfusion comprenant la population de TIL récoltée à l'aide d'un procédé de cryoconservation.

2. Procédé selon la revendication 1, le nombre de TIL suffisant pour une dose thérapeutiquement efficace étant d'environ  $1 \times 10^9$  à  $5 \times 10^9$  TIL.

3. Procédé selon la revendication 1, le nombre de TIL suffisant pour une dose thérapeutiquement efficace étant d'environ  $5 \times 10^9$  à  $1 \times 10^{10}$  TIL.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ledit procédé de cryoconservation étant effectué en utilisant un rapport de 1:1 de la population de TIL récoltée sur le milieu de cryoconservation.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, lesdites cellules présentant des antigènes étant des cellules mononucléaires de sang périphérique (PBMC).
6. Procédé selon la revendication 1, les étapes (a) à (e) étant effectuées dans un délai d'environ 10 jours à environ 22 jours.
7. Procédé selon la revendication 1, les étapes (a) à (e) étant effectuées dans un délai d'environ 15 jours à environ 22 jours.
8. Procédé selon la revendication 1, les étapes (a) à (e) étant effectuées dans un délai d'environ 10 jours à environ 20 jours.
9. Procédé selon la revendication 1, les étapes (a) à (e) étant effectuées dans un délai d'environ 20 jours à environ 22 jours.
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, à l'étape (c) les cellules présentant des antigènes (APC) étant ajoutées à la culture cellulaire de la deuxième population de TIL selon un rapport APC:TIL de 25:1.
11. Procédé selon la revendication 4, ledit milieu de cryoconservation comprenant du diméthylsulfoxyde (DMSO).
12. Procédé selon la revendication 11, ledit milieu de cryoconservation comprenant 7 % à 10 % de DMSO.