



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3099717 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.09.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.03.27
(86)	European Application Nr.	15705163.2
(86)	European Filing Date	2015.01.30
(87)	The European Application's Publication Date	2016.12.07
(30)	Priority	2014.01.31, US, 201461934469 P 2014.12.19, US, 201462094912 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
(73)	Proprietor	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits Children's Medical Center Corporation, 55 Shattuck Street, Boston, MA 02115, USA Dana-Farber Cancer Institute, Inc., 450 Brookline Avenue, Boston, MA 02215-5450, USA
(72)	Inventor	SABATOS-PEYTON, Catherine, Anne, 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA BRANNETTI, Barbara, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits HARRIS, Alan, S., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA HUBER, Thomas, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits PIETZONKA, Thomas, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Sveits MATARAZA, Jennifer, Marie, 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA BLATTLER, Walter, A., 197 Mason Terrace, Brookline, MA 02446-2768, USA HICKLIN, Daniel, J., 113 Clarewill Avenue, Montclair, NJ 07043, USA VASQUEZ, Maximiliano, 3813 Louis Road, Palo Alto, CA, USA DEKRUYFF, Rosemarie, H., 2 Sunhill, Portola Valley, CA 94028, USA UMETSU, Dale, T., 2 Sunhill, Portola Valley, CA 94028, USA FREEMAN, Gordon, James, 305 Walnut Street, Brookline, MA 02445, USA HU, Tiancen, 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA TARASZKA, John, A., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA XU, Fangmin, 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA
(74)	Agent or Attorney	Nordic Patent Service A/S, Bredgade 30, 1260 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	ANTIBODY MOLECULES TO TIM-3 AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	EP-A1- 2 581 113 EP-A1- 2 417 984 JU Y ET AL: "T cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-3 (Tim-3) mediates natural killer cell suppression in chronic hepatitis B", JOURNAL OF HEPATOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 52, no. 3, 1 March 2010 (2010-03-01), pages 322-329, XP027260463, ISSN: 0168-8278 [retrieved on 2010-01-06] WILLIAM D. HASTINGS ET AL: "TIM-3 is expressed on activated human CD4+ T cells and regulates Th1 and Th17 cytokines", EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 39, no. 9, 12 September 2009 (2009-09-12), pages 2492-2501, XP055073176, ISSN: 0014-2980, DOI: 10.1002/eji.200939274 JENNIFER KEARLEY ET AL: "Th-2 driven, allergen-induced airway inflammation is reduced after treatment with anti-Tim-3 antibody in vivo", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, US, vol. 204, no. 6, 1 June 2007 (2007-06-01), pages 1289-1294, XP008133823, ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/JEM.20062093 YOSHIKANE KIKUSHIGE ET AL: "TIM-3 Is a Promising Target to Selectively Kill Acute Myeloid Leukemia Stem Cells", CELL STEM CELL, ELSEVIER, CELL PRESS, AMSTERDAM, NL, vol. 7, no. 6, 6 October 2010 (2010-10-06) , pages 708-717, XP028211787, ISSN: 1934-5909, DOI: 10.1016/J.STEM.2010.11.014 [retrieved on 2010-11-17] JAINA PATEL ET AL: "Taming dendritic cells with TIM-3: another immunosuppressive strategy used by tumors", IMMUNOTHERAPY, vol. 4, no. 12, 1 December 2012 (2012-12-01), pages 1795-1798, XP055183925, ISSN: 1750-743X, DOI: 10.2217/imt.12.126 FUKUSHIMA ET AL: "Antibodies to T-cell Ig and mucin domain-containing proteins (Tim)-1 and -3 suppress the induction and progression of murine allergic conjunctivitis", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 353, no. 1, 22 December 2006 (2006-12-22), pages 211-216, XP005732939, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/J.BBRC.2006.12.023 L. YANG ET AL: "Lack of TIM-3 Immunoregulation in Multiple Sclerosis", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 180, no. 7, 19 March 2008 (2008-03-19), pages 4409-4414, XP055183939, ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.180.7.4409

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. Antistoffmolekyl som er i stand til å binde til humant T-celleimmunglobulindomene og mucindomene 3 (TIM-3), som omfatter:

5 (a) en variabel tungkjederegion (VH) som omfatter en VHCDR1-aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 9, en VHCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 10 og en VHCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 5; og en variabel lett kjederegion (VL) som omfatter en VLCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 12, en VLCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 13, og en VLCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID
10 NO: 14;

(b) en VH som omfatter en VHCDR1-aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 3; en VHCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 4; og en VHCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 5; og en VL som omfatter en VLCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 6, en VLCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 7, og en VLCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 8.
15

(c) en VH som omfatter en VHCDR1-aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 9; en VHCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 25; og en VHCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 5; og en VL som omfatter en VLCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 12, en VLCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 13, og en VLCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 14;
20

(d) en VH som omfatter en VHCDR1-aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 3; en VHCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 24; og en VHCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 5; og en VL som omfatter en VLCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 6, en VLCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 7, og en VLCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 8.
25

(e) en VH som omfatter en VHCDR1-aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 9; en VHCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 31; og en VHCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 5; og en VL som omfatter en VLCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 12, en VLCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 13, og en VLCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 14; eller
30

(f) en VH som omfatter en VHCDR1-aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 3; en VHCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 30; og en VHCDR3-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 5; og en VL som omfatter en VLCDR1-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 6, en VLCDR2-aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 7, og en VLCDR3-

aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 8.

2. Antistoffmolekylet ifølge krav 1, hvori antistoffmolekylet er et humanisert antistoffmolekyl og/eller et monospesifikt antistoffmolekyl eller et bispesifikt antistoffmolekyl.

5

3. Antistoffmolekylet ifølge krav 1 eller krav 2, hvori antistoffmolekylet er et bispesifikt antistoffmolekyl som har en første bindingsspesifisitet for TIM-3 og en andre bindingsspesifisitet for PD-1, LAG-3, CEACAM-1, CEACAM-5, PD-L1 eller PD-L2;

10 og/eller hvori antistoffmolekylet omfatter et antigenbindende fragment av et antistoff, et antigenbindende halvt antistoff eller et antigenbindende fragment av et halvt antistoff.

4. Antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, som er et Fab, F(ab')₂, Fv eller et enkeltkjede-Fv-fragment (scFv);

15 eller som omfatter en konstant tungkjederegion valgt fra IgG1, IgG2, IgG3 og IgG4 eller en konstant tungkjederegion valgt fra IgG1, IgG2, IgG3 og IgG4 og en konstant lettkjederegion valgt fra de konstante lettkjederegionene av kappa eller lambda.

5. Antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, som omfatter:

20 en VH som omfatter en aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 1, 16, 26, 32, 36, 44, 48, 52, 60, 68, 72, 76, 80, 84, 92, or 100, eller som omfatter en aminosyresekvens på minst 85 % identisk med et hvilket som helst av SEQ ID NO: 1, 16, 26, 32, 36, 44, 48, 52, 60, 68, 72, 76, 80, 84, 92 eller 100;

25 og/eller en VL som omfatter en aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 2, 20, 40, 56, 64, 88, 96 eller 104, eller som omfatter en aminosyresekvens på minst 85 % identisk med et hvilket som helst av SEQ ID NO: 2, 20, 40, 56, 64, 88, 96 eller 104.

6. Antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, som omfatter:

en VH som omfatter en aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 1, 16, 26, 32, 36, 44, 48, 52, 60, 68, 72, 76, 80, 84, 92 eller 100;

30 og/eller en VL som omfatter en aminosyresekvens valgt fra SEQ ID No. 2, 20, 40, 56, 64, 88, 96 eller 104.

7. Antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, som omfatter:

en tungkjede som omfatter en aminosyresekvens ifølge SEQ ID NO: 18, 121, 28, 34,

38, 116, 46, 50, 54, 62, 70, 74, 78, 82, 86, 94 eller 102;

og/eller en lettkjede som omfatter en aminosyresekvens valgt fra SEQ ID NO: 22, 42, 58, 66, 90, 98 eller 106.

- 5 8. Antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, som omfatter:
- (a) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 1 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 2;
 - (b) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 16 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 20;
 - 10 (c) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 26 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 20;
 - (d) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 32 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 20;
 - (e) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 36 og en VL som
15 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 40;
 - (f) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 44 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 40;
 - (g) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 48 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 40;
 - 20 (h) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 36 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 20;
 - (i) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 16 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 40;
 - (j) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 52 og en VL som
25 omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 56;
 - (k) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 60 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 56;
 - (l) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 52 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 64;
 - 30 (m) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 60 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 64;
 - (n) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 68 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 64;
 - (o) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 72 og en VL som

omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 64;

(p) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 76 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 56;

(q) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 80 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 56;

(r) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 68 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 56;

(s) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 72 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 56;

(t) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 76 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 64;

(u) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 80 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 64;

(v) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 84 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 88;

(w) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 92 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 96; eller

(x) en VH som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 100 og en VL som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 104.

20

9. Antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, som omfatter:

(a) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 18, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 22;

(b) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 28, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 22;

(c) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 34, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 22;

(d) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 38, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 42;

(e) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 46, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 42;

(f) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 50, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 42;

(g) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 116, og en

lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 22;

(h) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 121, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 42;

(i) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 54, og en
5 lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 58;

(j) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 62, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 58;

(k) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 54, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 66;

10 (l) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 62, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 66;

(m) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 70, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 66;

(n) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 74, og en
15 lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 66;

(o) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 78, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 58;

(p) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 82, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 58;

20 (q) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 70, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 58;

(r) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 74, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 58;

(s) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 78, og en
25 lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 66;

(t) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 82, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 66;

(u) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 86, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 90;

30 (v) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 94, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 98; eller

(w) en tungkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 102, og en lettkjede som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEQ ID NO: 106.

10. Antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, som omfatter:

(a) en human konstant IgG4-tungkjederegion med en mutasjon i posisjon 228 i henhold til EU-nummerering eller posisjon 108 ifølge SEQ ID NO: 108 eller 110 og en konstant kappalettkjederegion;

5 (b) en human konstant IgG4-tungkjederegion med en Serin- til Prolinmutasjon i posisjon 228 i henhold til EU-nummerering eller posisjon 108 ifølge SEQ ID NO: 108 eller 110 og en konstant kappalettkjederegion;

(c) en human konstant IgG1-tungkjederegion med en Asparagin- til Alaninmutasjon i posisjon 297 i henhold til EU-nummerering eller posisjon 180 ifølge SEQ ID
10 NO: 112 og en konstant kappalettkjederegion;

(d) en human konstant IgG1-tungkjederegion med en Aspartat- til Alaninmutasjon i posisjon 265 i henhold til EU-nummerering eller posisjon 148 ifølge SEQ ID NO: 113 og Prolin- til Alanin-mutasjon i posisjon 329 i henhold til EU-nummerering eller posisjon 212 ifølge SEQ ID NO:

15 113, og en konstant kappalettkjederegion; eller

(e) en human konstant IgG1-tungkjederegion med en Leucin- til Alaninmutasjon i posisjon 234 i henhold til EU-nummerering eller posisjon 117 ifølge SEQ ID NO: 114 og Leucin- til Alanin-mutasjon i posisjon 235 i henhold til EU-nummerering eller posisjon 118 ifølge SEQ ID NO: 114 og en konstant kappalettkjederegion.

20

11. Antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, som har én, to, tre eller alle de følgende egenskapene:

(a) er i stand til å binde til human TIM-3 med en dissosiasjonskonstant (K_D) på mindre enn ca. 0,5 nM;

25 (b) er i stand til å redusere:

(i) binding av TIM-3 til fosfatidylserin (PtdSer), HMGB1, CEACAM-1, Semaforin 4-A eller en kombinasjon derav, eller en celle som uttrykker PtdSer, HMGB1, CEACAM-1, Semaforin 4-A, eller en kombinasjon derav; eller

(ii) PtdSer-mediert membranpenetrasjon av TIM-3;

30 (c) er i stand til å forbedre en antigenspesifikk T-cellerespons; eller

(d) binder et IgV-domene eller TIM-3.

12. Farmasøytisk sammensetning som omfatter antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, og en farmasøytisk akseptabel bærer, hjelpestoff eller stabilisator.

13. Isolert nukleinsyre som koder for VH og VL av antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11.

14. Nukleinsyre som koder for tungkjede-CDR-er 1-3 og lettkjede-CDR-er 1-3 til antistoffmolekylet ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11.

15. Nukleinsyren følge krav 14, som omfatter:

en nukleotidsekvens som koder for en VH, hvori nukleotidsekvensen omfatter SEQ ID NO: 11, 17, 29, 33, 37, 45, 49, 53, 61, 69, 73, 77, 81, 85, 93, 101, 115 eller 120, eller er minst 85 % identisk med et hvilket som helst av SEQ ID NO: 11, 17, 29, 33, 37, 45, 49, 53, 61, 69, 73, 77, 81, 85, 93, 101, 115 eller 120; og:

en nukleotidsekvens som koder for en VL, hvori nukleotidsekvensen omfatter SEQ ID NO: 15, 21, 41, 57, 65, 89, 97, 105, 118, 123, 125 eller 127, eller er minst 85 % identisk med et hvilket som helst av SEQ ID NO: 15, 21, 41, 57, 65, 89, 97, 105, 118, 123, 125 eller 127.

16. Nukleinsyren ifølge krav 14 eller krav 15, som omfatter en nukleotidsekvens som koder for en tungkjede, hvori nukleotidsekvensen omfatter et hvilket som helst av SEQ ID NO: 19, 29, 35, 39, 47, 51, 55, 63, 71, 75, 79, 83, 87, 95, 103, 117 eller 122, eller er minst 85 % identisk med et hvilket som helst av SEQ ID NO: 19, 29, 35, 39, 47, 51, 55, 63, 71, 75, 79, 83, 87, 95, 103, 117 eller 122;

og en nukleotidsekvens som koder for en lettkjede, hvori nukleotidsekvensen omfatter et hvilket som helst av SEQ ID NO: 23, 43, 59, 67, 91, 99, 107, 119, 124, 126, 128 eller er minst 85 % identisk med et hvilket som helst av SEQ ID NO: 23, 43, 59, 67, 91, 99, 107, 119, 124, 126, 128.

17. Ekspresjonsvektor som omfatter nukleinsyren ifølge et hvilket som helst av kravene 13-16.

18. Vertscelle som omfatter nukleinsyren ifølge et hvilket som helst av kravene 13-16.

19. Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoffmolekyl eller fragment derav, som omfatter dyrking av vertscellen i krav 18 under forhold som er egnet for genuttrykk.

20. Fremgangsmåte for å detektere TIM-3 i en biologisk prøve, som omfatter (i) å bringe

prøven eller individet i kontakt med et antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 under forhold som tillater interaksjon mellom antistoffmolekylet og polypeptidet å forekomme, og (ii) å detektere dannelse av et kompleks mellom antistoffmolekylet og prøven eller individet.

5

21. Fremgangsmåte for å detektere TIM-3 i en biologisk prøve ifølge krav 20, hvori trinn (i) i tillegg omfatter å bringe en referanseprøve eller et individ i kontakt med et antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 under forhold som tillater interaksjon av antistoffmolekylet og polypeptidet å forekomme, og trinn (ii) omfatter i tillegg 10 detektering av dannelse av et kompleks mellom antistoffmolekylet og referanseprøven eller individet.

22. Antistoffmolekyl ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, for anvendelse i en fremgangsmåte for å stimulere en 15 immunrespons eller behandling av en krefttype eller en smittsom sykdom hos et individ.

23. Antistoffmolekylet, eller farmasøytisk sammensetning, for anvendelse ifølge krav 22, hvori individet har eller er identifisert som å ha én eller flere av:

- (a) en krefttype som uttrykker TIM-3;
- 20 (b) en krefttype som er positiv for en, to eller alle PD-L1, CD8 eller IFN- γ ;
- (c) en krefttype som er trippelt positiv for PD-L1, CD8 og IFN- γ ; eller
- (d) en krefttype som er tumorinfiltrerende lymfocytt (TIL)-positiv.

24 Antistoffmolekylet, eller den farmasøytiske sammensetningen, for anvendelse ifølge 25 krav 22 eller 23, hvori:

antistoffmolekylet administreres i en dose på ca. 1 til 30 mg/kg eller 1 til 5 mg/kg;
antistoffmolekylet administreres én gang i uken til én gang hver 2., 3. eller 4. uke;
eller antistoffmolekylet administreres i en dose fra ca. 10 til 20 mg/kg annenhver uke.