



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3317301 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2021.09.13

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2021.04.07

(86) European Application Nr. 16757391.4

(86) European Filing Date 2016.07.28

(87) The European Application's Publication Date 2018.05.09

(30) Priority 2015.07.29, US, 201562198492 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
Immutep S.A.S., 21 Rue Jean Rostand, 91893 Orsay Cedex, Frankrike

(72) Inventor DRANOFF, Glenn, 150 Concord Road, Sudbury, MA 01776, USA
TRIEBEL, Frédéric, 10 Rue Saint Louis, 78000 Versailles, Frankrike
BRIGNONE, Chrystlle, 4d Rue Léon Martine Batiment D Appartement 02, 92290 Chatenay-Malabry, Frankrike
BLATTLER, Walter, A., 197 Mason Terrace, Brookline, MA 02446-2768, USA
MATARAZA, Jennifer, Marie, 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA
SABATOS-PEYTON, Catherine, Anne, 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA
CHANG, Hwai, Wen, 1318 Shadow Hills Drive, San Marcos, CA 92069, USA
GERHARD, Johann, 13768 Via Cima Bella, San Diego, CA 92129, USA

(74) Agent or Attorney BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54) Title **COMBINATION THERAPIES COMPRISING ANTIBODY MOLECULES TO LAG-3**

(56) References
Cited: WO-A1-2015/138920, US-A1- 2015 210 769, WO-A2-2010/019570,
Rothe M.D.C., Schnorfeil F.M., Lichtenegger F.S., Schlüter M., Neitz J., Hiddemann W.,
Subklewe M.: "Enhancing dendritic cell-induced T-cell responses by immunomodulating
molecules", 13th CIMT Annual Meeting , 11 May 2015 (2015-05-11), page 74, XP055280210,
Retrieved from the Internet: URL:[http://www.meeting.cimt.eu/cms/diskfil
es/download/6/44f802fe32fbdc40d17db6cbf0fc0c9d/CIMT_Abstracts_2015.pdf](http://www.meeting.cimt.eu/cms/diskfil/es/download/6/44f802fe32fbdc40d17db6cbf0fc0c9d/CIMT_Abstracts_2015.pdf) [retrieved on
2016-06-14]

KHALIL DANNY N ET AL: "The New Era of Cancer Immunotherapy: Manipulating T-Cell Activity to Overcome Malignancy", IMMUNOTHERAPY OF CANCER IN: ADVANCES IN CANCER RESEARCH; ISSN 0065-230X; VOL. 128; [ADVANCES IN CANCER RESEARCH; ISSN 0065-230X; VOL], ACADEMIC PRESS, US, vol. 128, 1 January 2015 (2015-01-01), pages 1-68, XP009190991, ISSN: 0065-230X, DOI: 10.1016/BS.ACR.2015.04.010

DMITRIY ZAMARIN ET AL: "Immune checkpoint modulation: Rational design of combination strategies", PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS., vol. 150, 10 January 2015 (2015-01-10), pages 23-32, XP055218491, GB ISSN: 0163-7258, DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.01.003

HONG D S ET AL: "Phase I/II study of LAG525 spartalizumab (PDR001) in patients (pts) with advanced malignancies", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 20180501 AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY NLD, vol. 36, no. 15, Supplement 1, 1 May 2018 (2018-05-01), ISSN: 1527-7755

DREW M. PARDOLL: "The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy", NATURE REVIEWS CANCER, vol. 12, no. 4, 22 March 2012 (2012-03-22) , pages 252-264, XP055150744, ISSN: 1474-175X, DOI: 10.1038/nrc3239 cited in the application

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. Sammensetning omfattende et anti-LAG-3-antistoffmolekyl og et anti-PD-1-antistoffmolekyl,

hvor i anti-LAG-3-antistoffmolekylet omfatter:

5 (a) en tungkjedevariabel region (VH) omfattende en VHCDR1-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 4, en VHCDR2-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 5 og en VHCDR3-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 3; og en lettkjedevariabel region (VL) omfattende en VLCDR1-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 13, en VLCDR2-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 14 og en VLCDR3-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 15;

10 (b) en VH omfattende en VHCDR1-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 1; en VHCDR2-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 2; og en VHCDR3-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 3; og en VL omfattende en VLCDR1-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 10, en VLCDR2-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 11 og en VLCDR3-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 12;

15 (c) en VH omfattende en VHCDR1-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 286, en VHCDR2-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 5 og en VHCDR3-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 3; og en VL omfattende en VLCDR1-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 13, en VLCDR2-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 14 og en VLCDR3-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 15; eller

20 (d) en VH omfattende en VHCDR1-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 286; en VHCDR2-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 2; og en VHCDR3-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 3; og en VL omfattende en VLCDR1-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 10, en VLCDR2-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 11 og en VLCDR3-aminosyresekvens av SEQ ID NO: 12, og

hvor i anti-PD-1-antistoffmolekylet omfatter:

25 (a) en VH omfattende en VHCDR1-aminosyresekvens av GYTFTTY (SEQ ID NO: 4 fra US 2015/0210769), en VHCDR2-aminosyresekvens av YPGTGG (SEQ ID NO: 5 fra US 2015/0210769), og en VHCDR3-aminosyresekvens av WTTGTGAY (SEQ ID NO: 3 fra US 2015/0210769); og en lettkjedevariabel region (VL) omfattende en VLCDR1-aminosyresekvens av SQSLDSGNQKNF (SEQ ID NO: 13 fra US 2015/0210769), en VLCDR2-aminosyresekvens av WAS (SEQ ID NO: 14 fra US 2015/0210769), og en VLCDR3-aminosyresekvens av DYSYPY (SEQ ID NO: 33 fra US 2015/0210769); eller

30 (b) en VH omfattende en VHCDR1-aminosyresekvens valgt fra TYWMH (SEQ ID NO: 1 fra US 2015/0210769); en VHCDR2-aminosyresekvens av NIYPGTGGSNFDEKFKN (SEQ ID NO: 2 fra US 2015/0210769); og en VHCDR3-aminosyresekvens av WTTGTGAY (SEQ ID

NO: 3 fra US 2015/0210769); og en VL omfattende en VLCDR1-aminosyresekvens av KSSQSLDSDGNQKNFLT (SEQ ID NO: 10 fra US 2015/0210769), en VLCDR2-aminosyresekvens av WASTRES (SEQ ID NO: 11 fra US 2015/0210769), og en VLCDR3-aminosyresekvens av QNDYSYPYT (SEQ ID NO: 32 fra US 2015/0210769).

5

2. Sammensetningen ifølge krav 1, som omfatter én eller flere sammensetninger eller doseringsformer.

3. Kombinasjon omfattende et anti-LAG-3-antistoffmolekyl og et anti-PD-1-antistoffmolekyl, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kreft hos et individ, hvori anti-LAG-3-antistoffmolekylet og anti-PD-1-antistoffmolekylet er som definert i krav 1.

4. Sammensetningen ifølge krav 1 eller 2, eller kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 3, hvori anti-LAG-3-antistoffmolekylet omfatter:

et tungkjedevariabelt domene omfattende en aminosyresekvens til et hvilket som helst av SEQ ID NO: 8, 28, 64, 68, 72, 76, 80, 100, 104, eller 108, eller en aminosyresekvens minst 85 % identisk med et hvilket som helst av SEQ ID NO: 8, 28, 64, 68, 72, 76, 80, 100, 104 eller 108; og/eller

et lettkjedevariabelt domene omfattende en aminosyresekvens til et hvilket som helst av SEQ ID NO: 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 84, 88, 92, eller 96, eller en aminosyresekvens minst 85 % identisk med et hvilket som helst av SEQ ID NO: 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 84, 88, 92 eller 96.

5. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2 eller 4, eller kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 3 eller 4, hvori anti-LAG-3-antistoffmolekylet omfatter:

(a) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 28 eller 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 32;

(b) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 28 eller 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 36;

(c) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 28 eller 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 40;

(d) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 28 eller 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 44;

(e) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 28 eller 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 48;

(f) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 28 eller 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 52;

5 (g) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 28 eller 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 56;

(h) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 28 eller 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 60;

10 (i) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 64 eller 104; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 36;

(j) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 64 eller 104; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 40;

(k) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 64 eller 104; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 56;

15 (l) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 64 eller 104; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 60;

(m) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 68 eller 108; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 36;

20 (n) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 72 eller 8; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 40;

(o) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 72 eller 8; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 60;

(p) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 76; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 60;

25 (q) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 80; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 84;

(r) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 28 eller 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 88;

30 (s) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 28 eller 100; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 92; eller

(t) et tungkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 64 eller 104; og et lettkjedevariabelt domene omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 96.

6. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2 eller 4–5, eller kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3–5, hvori anti-LAG-3-antistoffmolekylet omfatter:

en tungkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO:

5 18, 30, 66, 70, 74, 78, 82, 102, 106, 110, 113, 122 eller 134; og/eller

en lettkjede omfattende aminosyresekvensen ifølge et hvilket som helst av SEQ ID NO:

34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 86, 90, 94 eller 98.

7. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2 eller 4–6, eller
10 kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3–6, hvori anti-LAG-3-antistoffmolekylet omfatter:

(a) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 30 eller 102; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 34;

15 (b) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 30 eller 102; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 38;

(c) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 30 eller 102; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 42;

(d) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 30 eller 102; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 46;

20 (e) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 30 eller 102; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 50;

(f) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 30 eller 102; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 54;

25 (g) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 30 eller 102; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 58;

(h) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 30 eller 102; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 62;

(i) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 66 eller 106; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 38;

30 (j) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 66 eller 106; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 42;

(k) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 66 eller 106; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 58;

(l) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 66 eller 106; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 62;

(m) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 70 eller 110; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 38;

5 (n) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 74 eller 18; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 42;

(o) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 74 eller 18; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 62;

10 (p) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 78 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 62;

(q) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 82 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 86;

(r) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 30 eller 102; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 94;

15 (s) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 66 eller 106; og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 98;

(t) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 113 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 34;

20 (u) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 113 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 38;

(v) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 122 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 38;

(w) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 122 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 58; eller

25 (x) en tungkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 134 og en lettkjede omfattende aminosyresekvensen av SEQ ID NO: 38.

8. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2 eller 4–7, eller kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3–7, hvori anti-PD-1-antistoffmolekylet omfatter minst ett eller to tungkjedevariable domener eventuelt omfattende en konstant region, minst ett eller to lettkjedevariable domener eventuelt omfattende en konstant region, eller begge, hvori anti-PD-1-antistoffmolekylet omfatter aminosyresekvensen til:

30

BAP049-klon-A omfattende en aminosyresekvens til et tungkjedevariabelt domene
 EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGG
 SNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTV

SS (SEQ ID NO: 38 fra US 2015/0210769) og en aminosyresekvens til et lettkjedevariabelt domene

5 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
 ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFAATYYCQNDISYPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID
 NO: 42 fra US 2015/0210769);

BAP049-klon-B omfattende en aminosyresekvens til et tungkjedevariabelt domene
 EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGG
 SNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTV

10 SS (SEQ ID NO: 38 fra US 2015/0210769) og en aminosyresekvens til et lettkjedevariabelt domene

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
 ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPDIAATYYCQNDISYPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:
 54 fra US 2015/0210769);

15 BAP049-klon-C omfattende en aminosyresekvens til et tungkjedevariabelt domene
 EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGG
 SNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTV

SS (SEQ ID NO: 38 fra US 2015/0210769) og en aminosyresekvens til et lettkjedevariabelt domene

20 EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
 ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLLEAEDAATYYCQNDISYPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID
 NO: 66 fra US 2015/0210769);

BAP049-klon-D omfattende en aminosyresekvens til et tungkjedevariabelt domene
 EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSN
 FDEKFKNRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDVAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS

(SEQ ID NO: 50 fra US 2015/0210769) og en aminosyresekvens til et lettkjedevariabelt domene

25 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSDGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR

ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 70 fra US 2015/0210769); eller

BAP049-klon-E omfattende en aminosyresekvens til et tungkjedevariabelt domene
EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGG
SNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTV

5 SS (SEQ ID NO: 38 fra US 2015/0210769) og en aminosyresekvens til et lett kjedevariabelt domene

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDGSNQNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR

ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK¹ (SEQ ID NO: 70 fra US 2015/0210769); eller

10 en sekvens som har minst 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % eller høyere identitet til en hvilken som helst av de ovennevnte sekvensene.

9. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2 eller 4–8, eller kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3–8, hvori
15 antistoffmolekylet er et humanisert antistoffmolekyl, og/eller et monospesifikt antistoffmolekyl eller et bispesifikt antistoffmolekyl.

10. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2 eller 4–9, eller kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3–9, hvori
20 antistoffmolekylet er et monoklonalt antistoff, et Fab, F(ab')₂, et Fv, eller et enkeltkjedet Fv-fragment (scFv); eller

omfatter en tungkjedekonstant region som er IgG1, IgG2, IgG3 eller IgG4, og/eller en lett kjedekonstant region som er den lett kjedekonstante regionen til kappa eller lambda.

25 11. Sammensetningen ifølge krav 10, eller kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 10, hvori anti-LAG-3-antistoffmolekylet, anti-PD-1-antistoffmolekylet, eller begge, omfatter:

(a) en human IgG4-tungkjedekonstant region med en mutasjon i posisjon 108 av SEQ ID NO: 275 eller 277 og en konstant kappalett kjederegion;

(b) en human konstant IgG4-tungkjederegion av SEQ ID NO: 275 eller 277 og en
30 konstant kappalett kjederegion;

(c) en human konstant IgG1-tungkjederegion av SEQ ID NO: 279 og en konstant kappalett kjederegion;

(d) en human konstant IgG1-tungkjederegion av SEQ ID NO: 280 og en konstant kappalettkjederegion; eller

(e) en human konstant IgG1-tungkjederegion av SEQ ID NO: 281 og en konstant kappalettkjederegion.

5

12. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2 eller 4–11, eller kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3–11, hvori enten antistoffmolekylet har en første bindingsspesifisitet for LAG-3 og en andre bindingsspesifisitet for PD-1; og/eller

10 hvori antistoffmolekylet omfatter et antigenbindende fragment av et antistoff, eventuelt et halvt antistoff eller antigenbindende fragment til et halvt antistoff.

13. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3–12, hvori kreften er en lungekreft, et melanom, en nyrekreft, en leverkreft, en prostatakreft, en brystkreft, en
15 kolorektal kreft, en magekreft, en bukspyttkjertelkreft, en skjoldbruskkjertelkreft, en kreft i hode og hals, en kreft i endometrium, en kreft i hjernen, en nasofaryngeal kreft, et mesoteliom, en fast tumor, en hematologisk kreft eller en metastatisk lesjon til kreften, eventuelt hvori kreften er en kreft med høy mikrosatellittustabilitet.

20 **14.** Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 13, hvori:

(a) lungekreften er en ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), et lungeadenokarsinom, et plateepitelcellekarsinom, eller en småcellet lungekreft, eventuelt hvori NSCLC omfatter en KRAS-mutasjon;

25 (b) melanomet er et fremskredent melanom, et ikke-resekterbart melanom, et metastatisk melanom, et melanom med en BRAF-mutasjon, et melanom med en NRAS-mutasjon, et kutant melanom eller et intraokulært melanom;

(c) nyrekreften er et nyrecellekarsinom (RCC), et metastatisk nyrecellekarsinom, eller et klarcellet nyrecellekarsinom (CCRCC);

30 (d) den hematologiske kreften er et lymfom, et myelom eller en leukemi, eventuelt hvori lymfomet er et non-Hodgkins lymfom;

(e) hjernekreften er et glioblastom;

(f) brystkreften er en trippel-negativ brystkreft eller en ER+ brystkreft; eller

(g) leverkreften er et hepatocellulært karsinom.

15. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3–14, hvori anti-LAG-3-antistoffmolekylet anvendes samtidig med, før eller etter, anti-PD-1-antistoffmolekylet.