



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

Les anticorps bispécifiques dans l'immunothérapie
anticancéreuse

Présenté par

RAKOTOARY Tatamo Ravaka

Soutenu le 24 novembre 2023 devant le jury constitué de

Pr. Pauline Soulas-Sprauel, Directrice de thèse, Présidente du jury

Dr. Nelly Etienne-Selloum, Membre du jury

Dr. Anne Hutt, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen :	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant :	Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CERCHEUR

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Said	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORVEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
François	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	POIS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLE	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-STRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

PAST:

Matthieu	FORBER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAYS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLE	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine	BERCAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélie	BOURDÉRIUX	Pharmacochimie
Emanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE-GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIBOT	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarissa	MAEHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ-AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCH	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBELLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Éléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	ROFFAULT-VALDIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENOU	Chimioénumérique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements et dédicaces

En achevant aujourd'hui mon parcours d'étudiante en pharmacie, je tiens à exprimer ma gratitude envers toutes les personnes qui ont été présentes à mes côtés. Le chemin parcouru a été long et rempli de défis, mais il a été rendu possible grâce à votre précieux soutien.

Tout d'abord, je tenais à remercier Pr. Pauline Soulas-Sprauel, qui a été ma directrice de thèse et qui m'a guidé tout au long de la réalisation de cette thèse. Merci pour vos conseils éclairés, votre patience et votre réactivité.

Mes remerciements s'adressent également aux membres du jury, Dr. Nelly Etienne-Selloum et Dr. Anne Hutt-Clauss. Merci pour votre engagement et pour le temps que vous avez consacré à l'évaluation de mon travail.

Mes amis, qui ont partagé avec moi ce périple académique, méritent également des remerciements spéciaux. Merci d'avoir été là pour moi, de m'avoir soutenu dans les moments difficiles, et d'avoir partagé les moments de joie.

Enfin à ma famille, vous rendre fière a été ma principale source de motivation. Merci pour votre soutien, votre amour et votre foi en moi.

Du fond du cœur merci.

Tatamo RAKOTOARY

Le 24 novembre 2023

Table des matières

Introduction.....	1
Partie 1 : anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T.....	5
1. Généralités sur les anticorps bispécifiques engageant le LT	5
2. Le blinatumomab dans la leucémie aigüe lymphoblastique	6
2.1. Diagnostic de la LAL.....	7
2.2. Traitements standards de la LAL.....	7
2.3. Le blinatumomab : un bispecific T-cell engager (BiTE)	10
2.3.1. Le CD19.....	10
2.3.2. Structure et mécanisme d'action du blinatumomab.....	10
2.3.3. Les premières autorisations de mise sur le marché du blinatumomab.....	11
2.3.4. L'essai TOWER : blinatumomab versus chimiothérapie standard chez les patients avec une leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) en rechute ou réfractaire	12
2.3.4.1. Focus sur le syndrome de relargage cytokinique (SRC).....	15
2.3.5. Le blinatumomab dans la pratique actuelle.....	16
3. Le cevostamab dans le myélome multiple	17
3.1. Diagnostic du myélome	17
3.2. Traitements standards du myélome.....	18
3.3. Le cevostamab : un anticorps anti FcRH5/CD3.....	21
3.3.1. Le FcRH5.....	21
3.3.2. Le potentiel thérapeutique d'un anticorps anti CD3/Fc5HR	22
3.3.3. Structure et mécanisme d'action du cevostamab	24
3.3.4. Le cevostamab est plus sûr et efficace avec une double escalade de dose dans le myélome en rechute ou réfractaire prétraité : une étude de phase I.....	25
4. Le mosunetuzumab et le glofitamab dans les lymphomes non hodgkiniens	29
4.1. Diagnostic des LNH.....	29
4.2. Le traitement standard des LHN	31
4.3. Le rationnel du développement d'anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T, dirigés contre le CD20.....	34
4.4. Le mosunetuzumab : anticorps anti CD3/CD20 (1 :1)	34
4.4.1. Structure et mécanisme d'action du mosunetuzumab.....	35

4.4.2. Des réponses complètes durables chez les patients atteints de lymphome B en rechute ou réfractaire : une étude de première administration chez l'Homme du mosunetuzumab en monothérapie dans le lymphome non hodgkinien	36
4.5. Le glofitamab: anticorps anti CD3/CD20 (2 :1)	39
4.5.1. Structure et mécanisme d'action du glofitamab.....	40
4.5.1.1. Le format 2:1 pour une activité biologique supérieure par rapport au format 1:1	40
4.5.2. Rationnel du prétraitement par obinutuzumab avant les administrations de glofitamab	42
4.5.3. Des rémissions complètes durables observées dans les lymphomes à cellules B en rechute ou réfractaire.	46
5. Les perspectives pour les anticorps bispécifiques engageant les LT	49
Partie 2 : anticorps bispécifiques engageant les NK	50
1. Généralités sur les anticorps bispécifiques engageant les NK.....	50
2. L'AFM13 dans le lymphome de Hodgkin	50
2.1. Diagnostic et classification du lymphome de hodgkin	51
2.2. Prise en charge thérapeutique du lymphome de Hodgkin classique.....	52
2.3. Le rationnel du développement des anticorps bispécifiques dirigés contre les NK dans le traitement des lymphomes de Hodgkin	53
2.3.1. Le CD16A.....	53
2.3.2. Le CD30.....	53
2.3.3. Développement d'un anticorps bispécifique anti-CD30/CD16 capable d'induire une lyse cellulaire par les NK	53
2.4. L'AFM13 : premier anticorps bispécifique tétravalent anti-CD30/CD16A pour une immunothérapie médiée par les NK.....	58
2.4.1. Structure et mécanisme d'action de l'AFM13	58
2.4.2. L'AFM13 chez les patients présentant un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire : une étude de phase II.	59
3. Les perspectives pour les anticorps bispécifiques ciblant les NK	61
Partie 3 : Les immunomodulateurs dirigés contre les tumeurs	62
1. Généralités sur les immunomodulateurs dirigés contre les tumeurs.....	62

2.	Le PRS-343 dans les tumeurs solides	63
2.1.	Diagnostic et stadification des tumeurs solides	63
2.2.	Traitements des tumeurs solides	64
2.3.	Le PSR-343: un anticorps anti HER2/4-1BB (first in class)	64
2.3.1.	4-1BB	64
2.3.2.	HER-2	65
2.3.3.	Rationnel du développement de PSR-343	65
2.3.4.	Structure et mécanisme d'action du PSR-343.....	66
2.3.5.	L'efficacité et la sécurité du PRS-343 en préclinique.....	66
2.3.6.	L'étude de phase I du PSR-343 dans les tumeurs solides HER-2 positifs.....	70
3.	Les perspectives pour les immunomodulateurs dirigés contre les tumeurs	72
Partie 4 : Les immunomodulateurs doubles		73
1.	Généralités sur les immunomodulateurs doubles.....	73
1.1.	La voie PD-1/PD-L1	73
1.2.	Le LAG-3.....	74
2.	Le double blocage de PD-1 et LAG-3 : une stratégie combinatoire prometteuse pour le cancer.	75
3.	Le tobemstomig : un BsAb anti PD-1/LAG-3 dans le traitement des tumeurs solides	76
3.1.	Structure et mécanisme d'action de l'anticorps anti-PD1/LAG3	76
3.1.1.	L'étude de première administration à l'Homme de l'anticorps anti PD-1/LAG-377	
4.	Perspectives pour les immunomodulateurs doubles	77
Conclusion		79
Bibliographie.....		81
Annexe 1 : Critères CTCAE version 4.0.....		89
Annexe 2 : classification internationale des hémopathies malignes de l'OMS (2016)		121
Annexe 3 : Les agents inhibiteurs de PD1 pour la restauration de la réponse immunitaire antitumorale [130].....		124

Liste des figures

Figure 1 : Schéma d'un anticorps	3
Figure 2 : Des exemples de formats d'anticorps bispécifiques	4
Figure 3 : Complexe TCR-CD3	5
Figure 4 : La redirection des lymphocytes T	6
Figure 5 : Traitement d'induction de la LAL	8
Figure 6 : Traitement de consolidation de la LAL	9
Figure 7 : Traitement de la LAL en rechute ou réfractaire	10
Figure 8 : Génération et structure du blinatumomab	11
Figure 9 : Mécanisme d'action du blinatumomab	11
Figure 10 : Courbes de survie globale des patients ayant reçu le blinatumomab (traits pleins) et des patients ayant reçu une chimiothérapie standard (pointillés)	14
Figure 11: Recommandations de traitements de première ligne pour le myélome multiple	19
Figure 12: Options thérapeutiques de 2nde ligne du myélome multiple ⁷	20
Figure 13 : Recommandations de traitements pour les patients présentant un myélome multiple qui ont reçu plus de 2 lignes de traitement ⁷	21
Figure 14: Effets de l'anticorps anti-FCRH5/CD3 sur l'activation des LT et la destruction des cellules cibles	22
Figure 15 : Effets de l'anticorps anti-FCRH5/CD3 qui induit une prolifération des LT	23
Figure 16 : Effets de l'anticorps anti-FcRH5/CD3 vs le véhicule sur la croissance tumorale chez les souris transplantées de cellules immunitaires humaines.	23
Figure 17 : Effets de l'anticorps anti-FcRH5/CD3 sur la déplétion des plasmocytes (PC) dans la moelle osseuse (BM) des singes	24
Figure 18 : Structure du cevostamab	24
Figure 19 : Mécanisme d'action du cevostamab ⁹	25
Figure 20 : Schémas d'administration du cevostamab en simple escalade de dose (A) et en double escalade de dose (B).....	27
Figure 21 : Patients ayant présenté un SRC (CRS) et un ICANS après l'administration de cevostamab ¹⁰	28
Figure 22 : Incidence du SRC dans les cohortes à simple et double escalade de dose ¹⁰	28
Figure 23 : Traitement du lymphome non hodgkinien agressif	32
Figure 24: Traitement du lymphome non hodgkinien indolent ¹¹	33

Figure 25 : Structure et mécanisme d'action du mosunetuzumab	35
Figure 26 : Evènements indésirables avec une incidence $\geq 10\%$ ou de grade 5 selon les critères CTCAE (groupe A : tous les EI ; groupe B : EI attribuables au mosunetuzumab) ¹⁴	38
Figure 27 : Structure, caractéristiques et mécanisme d'action du glofitamab	40
Figure 28 : Structure des anticorps 2:1 CD20.TCB , 1:1 OA CD20-TCB et 1:1 IgG CD20-TCB	41
Figure 29 : Lyse des cellules tumorales médiée par 2:1 CD20-TCB, 1:1 IgG CD20-TCB, et 1:1 OA CD20-TCB, mesurées selon la libération de LDH (lactate déshydrogénase) après 20 à 24 heures d'incubation de cellules mononucléées périphériques humaines (PBMCs) de donneurs sains avec des cibles tumorales et des concentrations d'anticorps indiquées	41
Figure 30 : Effets des différents schémas de traitements sur la numération de LB et de LT périphériques	43
Figure 31 : Niveaux de cytokines libérées dans le sang périphérique 24 heures après le premier et le second traitement (véhicule, glofitamab seul, obinutuzumab seul, Gpt et glofitamab). ¹⁸	44
Figure 32 : Niveaux de cytokines libérées dans le sang périphérique 24 heures après le premier et le second traitement (véhicule, glofitamab en dose progressive par palier, Gpt et glofitamab) ¹⁸	45
Figure 33 : Effets du prétraitement par obinutuzumab (Gpt) sur l'activation des LT par le glofitamab ¹⁸	45
Figure 34 : Évènements indésirables avec une incidence $\geq 10\%$ ou avec un grade NCI-CTCAE de 5 en date du 03 août 2020	47
Figure 35 : Mécanisme de cytotoxicité des NK.....	50
Figure 36 : Induction de cytotoxicité des LGL contre la lignée L540 par le BsAb anti CD16/CD30 : essai de relargage de ⁵¹ Cr sur 5h	55
Figure 37 : Activité cytolytique des LGL contre les L540 (CD30+) et HBP-ALL (CD30-) : relargage de ⁵¹ Cr en 5h ²¹	56
Figure 38 : Activité cytolytique des PBL au repos dirigé contre les L540 : relargage de ⁵¹ Cr en 5h ²¹	56
Figure 39 : Volume tumoral après traitement des souris SCID par le BsAb HRS-3/A9 ²¹	57
Figure 40 : Processus de repliement de l'AFM13	58
Figure 41 : Mécanisme d'action des immunomodulateurs ciblant les tumeurs ²	62
Figure 42 : Structure (A) et design (B) du PRS-343	66
Figure 43 : Activité cellulaire du PRS 343 ²⁴	67
Figure 44 : Sécrétion d'IL-2 par les LT en fonction des conditions ²⁴	68

Figure 45 : Activité antitumorale du PRS-343 greffées de PBMC humaines et portant les des tumeurs SK-OV-3 ²⁴	69
Figure 46 : Evaluation immunohistochimique des TIL utilisant les marqueurs CD45 (marqueur des cellules hématopoïétiques), CD3, CD4 et CD8 ²⁴	69
Figure 47 : Mécanisme général des immunomodulateurs doubles <small>Erreur ! Signet non défini.</small>	73
Figure 48 : Structure du LAG-3	74
Figure 49 : Structure du tobemstomig.....	76

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résumé des événements indésirables pour tous les patients ayant reçu au moins une dose des traitements de l'étude ⁶	15
Tableau 2 : Classification de Ann Arbor	30
Tableau 3 : Résumé des événements indésirables	37
Tableau 4 : Incidence des syndromes de relargage des cytokines ¹³	38
Tableau 5 : Résumé de l'efficacité du mosunetuzumab sur le groupe A et le groupe B ¹³	39
Tableau 6 : Valeurs de CE50 par la lyse tumorale par lignée cellulaire et par anticorps ¹⁶	41
Tableau 7 : Résumé des données d'efficacité chez les patients ayant reçu du glofitamab en fonction de l'histologie, en date du 03 août 2020	48

Liste des abréviations

ADCC : cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (*antibody dependant cell mediated cytotoxicity*)

ADCP : phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (*antibody dependant cell mediated phagocytosis*)

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASCT : autogreffe de cellules souches (*Autologous stem cell transplantation*)

ASTCT : American Society of Transplantation and Cellular Therapy

BsAb : Bispecific antibodies : anticorps bispécifiques

BCR : B-cell receptor : récepteur des lymphocytes B

BiTE : Bispecific T-cell engager

BMCA : antigène de maturation des LB (*B-cell maturation antigen*)

BV : Brentuximab vedotin

CAR-T cells : Chimeric Antigen receptor T-cells

CD3 : *cluster of différenciation 3*

CDC : cytotoxicité dépendante du complément

CE₅₀ : concentration efficace 50 %

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellules présentatrices d'antigènes

CSH: Cellules souches hématopoïétiques

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CT-scan: Computered tomography scanner tomodensitométrie

DART : Dual-Affinity RE-Targeting

DCR : Disease control rate : taux de contrôle de la maladie

DLBCL : Diffuse large B cell lymphoma : lymphome diffus à grande cellules

EC : essais cliniques

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EI : Evènement indésirable

EIG : Evènement indésirable grave

EMA : European medicine agency : Agence européenne du médicament

ESMO : *European society of medical oncology*

Fab : fragment antigen binding

FDA: Food and drug agency

G-CSF : granulocyte colony stimulating factor : facteur de stimulation des colonies de granulocytes

GIST: gastro-intestinal stroma tumor : tumeur du stroma gastro-intestinal

Gpt : Prétraitement par Obinutuzumab (Gazyva®) ; *Gazyva pretreatment*

HER-2 : *human Epidermal Growth factor receptor 2*

HGPRT : hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase

HLH/MAS : lymphohistiocytose hémophagocytaire (*hemophagocytic lymphohistiocytosis*) ou syndrome d'activation des macrophages (*macrophage activation syndrome*)

HR : hazard ratio

ICANS : *immune effector cell-associated syndrome* : syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunes effectrices

ICE : *innate cell engager*

ICP : inhibiteurs de checkpoint

IL : interleukine

IL-6R : récepteur de l'interleukine 6

IFN : interféron

Ig : immunoglobuline

IP : inhibiteur de protéasome

ITAM : Immune tyrosine-based activation motif : motif d'activation des récepteurs immuns basés sur la tyrosine

ITK : inhibiteurs de tyrosine kinases

KiH : knob-into-hole

LAL : leucémie aigüe lymphoblastique

LAG-3 : *Lymphocyte activation gene 3*

LB : lymphocytes B

LDH : lactate déshydrogénase

LGL : large granular lymphocytes : grands lymphocytes granuleux

LH : Lymphome de Hodgkin

LHC : Lymphome de Hodgkin classique

LHNPL : Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire

LLC : Leucémie lymphoïde chronique.

LNH : lymphome non hodgkinien

LT : Lymphocytes T

mcMMAF : maléimidocaproyl monométhyl auristatine F

MM : myélome multiple

MRD : *minimal residual disease* : maladie résiduelle minimale

MTD : *maximum tolerated dose* : dose maximale tolérée

NK : natural killers

NF-κB : *nuclear factor Kappa B* : facteur nucléaire Kappa B

OMS : organisation mondiale de la santé

ORR : *overall response rate* : taux de réponse global

PBL : *peripheral blood cell lymphocytes* : lymphocytes du sang périphérique.

PD1 : *program death receptor 1*

PDL1 : *program death ligand 1*

PBS : *phosphate buffer saline*

PEG : polyéthylène glycol

PET scan : scanner par tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (¹⁸FDG-TEP)

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

SC : sous-cutanée

TNFR: Tumor necrosis factor receptor

XPO1 : exportine 1

scFv : single chain variable fragment

SCID : *severe combined immunodeficiency* , déficit immunitaire combiné sévère

SLAMF7 : *signaling lymphocyte activation molecule F7*

SNC : système nerveux central

SRC : Syndrome de relargage cytokinique

TandAb : Tandem diabody

TCR : *T-cell receptor* : Récepteur des lymphocytes T

TIL : *tumor infiltrating lymphocytes* : lymphocytes infiltrant les tumeurs

TDB: *T-cell dependant bispecific antibody*: anticorps bispécifique dépendant des lymphocytes T

TNF: tumor necrosis factor

TNFSF-9 : tumor necrosis factor ligand superfamily member 9 = 4-1BB

TRAF : *TNF receptor associated factor 2* : facteur 2 associé aux récepteur TNF

Introduction

Le **cancer** désigne un groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. Il se caractérise par la multiplication rapide de cellules anormales à la croissance inhabituelle, qui peuvent envahir d'autres compartiments de l'organisme et migrer vers d'autres organes (les métastases) [1].

En 2020, le nombre de nouveaux cas de cancer dans le monde était estimé à 19,3 millions et le nombre de décès attribuable au cancer s'élevait à 10 millions [2]. Tout organe confondu, l'incidence du cancer était plus élevée chez l'homme que chez la femme (222 pour 100 000 habitants/an vs 186 pour 100 000 habitants/an). De plus, indépendamment du sexe, l'incidence du cancer était plus élevée dans les pays développés, et la mortalité était 2 à 3 fois plus élevée dans ces pays que dans les pays en voie de développement. D'ici 2040, les prévisions estiment un nombre de nouveaux cas de cancer qui s'élèverait à 28,4 millions, soit une augmentation de 47 % par rapport à 2020, en supposant que les taux estimés en 2020 restent constants. Cette augmentation de l'incidence sera aussi certainement accompagnée d'une augmentation du taux de mortalité.

L'origine du cancer réside dans des altérations génétiques. L'accumulation de ces altérations conduit à la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses : l'oncogenèse. L'oncogenèse se base sur six caractéristiques biologiques acquises au cours du développement cellulaire [3] : l'activation continue de la prolifération cellulaire, la réplication illimitée, l'échappement aux signaux antiprolifératifs, l'échappement à la mort cellulaire, l'induction de l'angiogenèse et l'invasion tissulaire. Toutefois, il s'agit d'un tableau beaucoup plus complexe, et il existe encore d'autres caractéristiques fonctionnelles des cellules cancéreuses, telles que leur capacité à modifier le métabolisme cellulaire pour favoriser la prolifération, ou encore leur capacité à échapper à l'immunité antitumorale.

Le système immunitaire joue un grand rôle dans la suppression des tumeurs. Les différentes mutations acquises pendant l'oncogenèse peuvent conduire à l'apparition de nouvelles protéines : les néoantigènes [4]. Ces néoantigènes exprimés à la surface des cellules tumorales, peuvent se lier aux complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Ils seront ainsi présentés aux **lymphocytes T (LT)**, qui, à leur tour, détruiront directement les cellules cancéreuses. Mais la réponse antitumorale implique bien d'autres acteurs, tels que les cellules **natural killer (NK)**, les lymphocytes B (LB), ou encore des cytokines.

La grande diversité des cancers et l'amélioration continue des connaissances de ces derniers permettent d'offrir de nombreuses solutions curatives efficaces. Les principales options thérapeutiques sont aujourd'hui la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, les thérapies ciblées, l'hormonothérapie, l'immunothérapie, ainsi que la greffe de moelle osseuse pour certains cancers du sang [5]. La plupart du temps, ces approches sont utilisées de façon successive ou combinée. Le choix de la stratégie thérapeutique se fait lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) et dépend grandement de la nature de la tumeur et du profil du patient. Ces thérapies sont fondamentales dans la prise en charge des cancers et ne sont pas amenées à disparaître, malgré l'émergence de nombreuses stratégies innovantes.

Concernant l'**immunothérapie**, ses principes diffèrent des autres traitements anticancéreux. Son objectif est de favoriser la **réponse immunitaire antitumorale**, contrairement à la chimiothérapie qui va s'attaquer directement aux cellules cancéreuses [6]. Il existe différentes approches d'immunothérapie. L'une d'entre elles consiste à stimuler la réponse immunitaire globale par des cytokines (interleukines [IL] et interférons [IFN]) ou des vaccins. Une seconde approche consiste à armer le système immunitaire contre la tumeur via les thérapies cellulaires, les *Chimeric Antigen Receptor T-cells* (CAR-T cells), correspondant à des LT du patient qui, une fois modifiés génétiquement et réinjectés, sont capables de reconnaître et de détruire spécifiquement les cellules cancéreuses [7]. Enfin, des stratégies d'utilisation de vaccins thérapeutiques sont en cours d'étude. Une troisième approche consiste à bloquer les signaux tumoraux spécifiques par des **anticorps**, afin de freiner leurs interactions avec le microenvironnement tumoral et de ralentir la croissance tumorale, ou encore à bloquer des signaux inhibiteurs des LT (les inhibiteurs de checkpoint [I]).

Un anticorps désigne la forme sécrétée d'une immunoglobuline (Ig)[8]. Une molécule d'immunoglobuline comporte 4 chaînes polypeptidiques : 2 chaînes lourdes (heavy = H) et 2 chaînes légères (light = L) formant un Y. Chaque chaîne est elle-même constituée d'une région variable et d'une région constante (V_H et C_H pour la chaîne H, et V_L et C_L pour la chaîne légère). Concernant les chaînes légères, il en existe 2 types chez l'humain (κ et λ). Lors de la production des anticorps, un LB n'exprime qu'un seul type de chaîne légère. La partie variable ($V_H + V_L$) est le site de liaison de l'antigène. On parle également de *fragment antigen binding* (Fab). Le fragment cristallisable (Fc) désigne la partie constante des immunoglobulines (**Figure 1**). Cette partie constante a également ses fonctions propres, puisqu'elle va participer au déclenchement de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC, *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). En effet, lorsque l'anticorps lie son antigène, le Fc est reconnu par des cellules effectrices telles que les cellules NK via les récepteurs du Fc, présents à leur surface (*voir partie 2 2.3.1*). Les cellules effectrices vont alors sécréter des molécules qui vont induire la lyse de la cellule ciblée par l'anticorps. Il existe également la phagocytose cellulaire dépendante des

anticorps (ADCP, *antibody-dependent cellular phagocytosis*), au cours de laquelle le Fc lie un récepteur du Fc présent sur une cellule phagocytaire telle que les macrophages, et déclenche alors la phagocytose de la cellule cible. Enfin, on peut citer la cytotoxicité dépendante du complément (CDC, *Complement-dependent cytotoxicity*), qui consiste en la liaison d'une protéine (le C1q) à la partie Fc de l'anticorps, et qui va déclencher une cascade enzymatique (la cascade du complément) ayant pour finalité la formation de pores au niveau de la membrane de la cellule cible, conduisant ainsi à sa destruction.

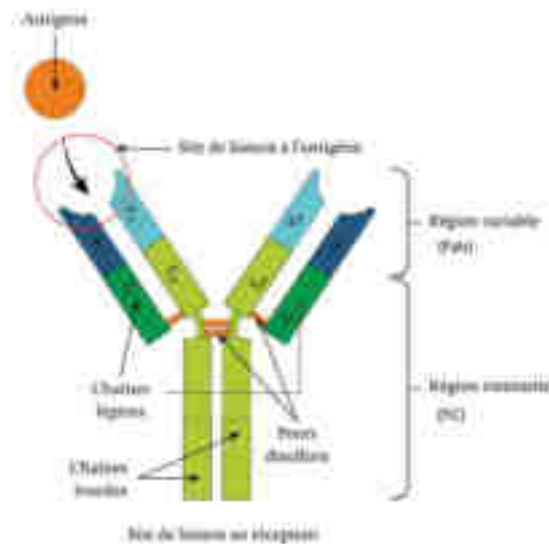


Figure 1 : Schéma d'un anticorps

Les **anticorps bispécifiques** (BsAb, *bispecific antibodies*) sont des anticorps qui peuvent lier deux épitopes différents [9]. Plus d'une centaine de BsAb sont actuellement en développement et la plupart d'entre eux sont destinés au traitement des cancers. Du fait de la double liaison, les BsAb ont des activités que les anticorps classiques n'ont pas : ils peuvent être considérés comme deux molécules réunies en une seule entité, ayant des effets supérieurs à ceux des deux thérapies séparées [10]. C'est donc une classe émergente d'immunothérapie susceptible d'améliorer davantage l'efficacité clinique et la sécurité des traitements anticancéreux.

En fonction de leurs cibles et de leurs mécanismes d'action, les BsAb peuvent être classés en 3 grandes catégories : les **redirecteurs de cellules effectrices cytotoxiques** (engageant soit les LT, soit les NK), les **immunomodulateurs dirigés contre les tumeurs**, et les **immunomodulateurs doubles** [10].

Il existe différents formats pour ces anticorps bispécifiques. Il peut s'agir d'anticorps entiers : des immunoglobulines de type G (IgG), le type d'anticorps soluble majoritaire au niveau physiologique ; des IgG like, aux formats apparentés aux IgG ; ou encore des IgG annexées, qui correspondent à des IgG qui ont été modifiées pour introduire la bispécificité aux extrémités des

chaines lourdes ou légères. Il peut également s'agir de fragments d'anticorps : les bispecific T-cell engager (BiTE), les Dual-Affinity RE-Targeting (DART) ou les diabody. Enfin, il existe également des protéines de fusion et les conjugués d'anticorps bispécifiques (**Figure 2**).

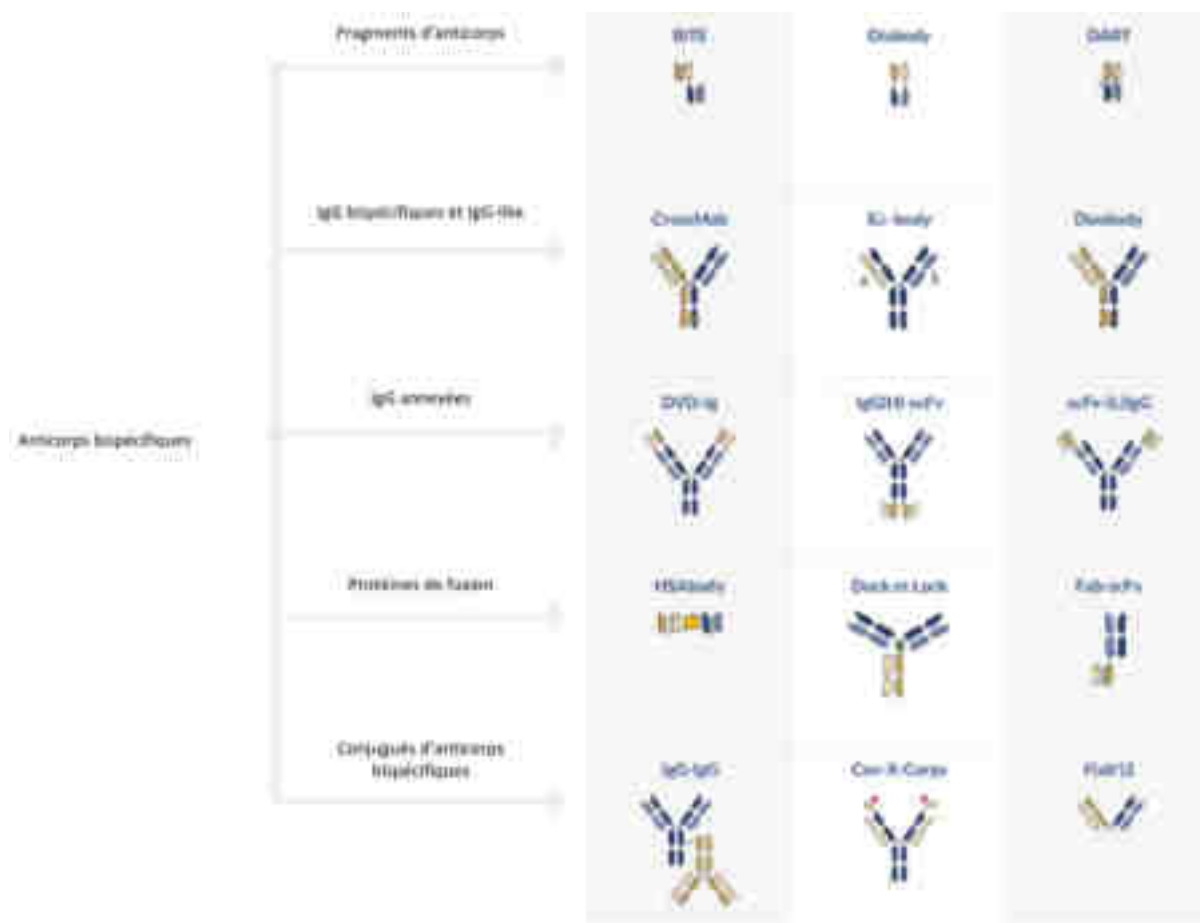


Figure 2 : Des exemples de formats d'anticorps bispécifiques ¹

Dans ce travail nous allons décrire chacune de ces catégories en présentant quelques exemples de BsAb afin de répondre à la problématique suivante : **quelles sont les promesses des anticorps bispécifiques dans l'immunothérapie anticancéreuse et quels sont les résultats obtenus lors des essais cliniques ?**

¹ Extrait de la page Proteogenix disponible sur <https://www.proteogenix.science/fr/anticorps-therapeutiques/anticorps-bispecifiques/> [11]

Partie 1 : anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T

1. Généralités sur les anticorps bispécifiques engageant le LT

Les LT sont des cellules essentielles du système immunitaire adaptatif. Elles sont pourvues de récepteurs leur permettant de reconnaître les antigènes présentés par les CPA via le CMH : le *T-cell receptor* (TCR). L'expression du TCR à la surface des LT est associée au *cluster of différenciation 3* (CD3). Le CD3 est composé de 4 chaînes polypeptidiques : la chaîne CD3 γ , la chaîne CD3 δ et 2 chaînes CD3 ϵ , associées à la chaîne ζ . Les domaines intracellulaires de ces chaînes disposent de motifs d'activation des récepteurs immuns basés sur la tyrosine (ITAM, *Immune tyrosine-based activation motif*), responsables de la transduction du signal d'activation dans le LT. Le TCR, la chaîne ζ et les sous-unités du CD3 sont reliés par des liaisons non covalentes. Ensemble, ils constituent le complexe TCR-CD3 (**Figure 3**) [12],

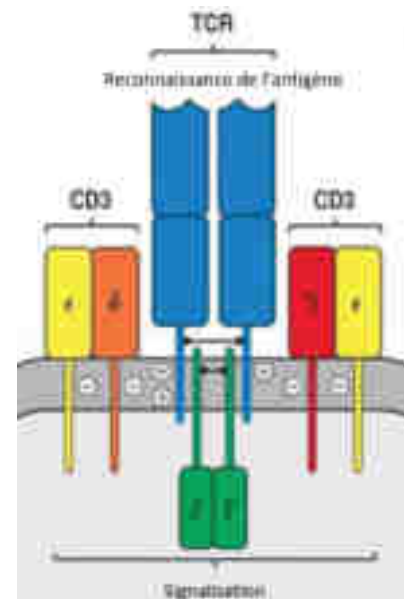


Figure 3 : Complexe TCR-CD3

[13]. Une fois activés, les LT naïfs se différencient en LT effecteurs (LT auxiliaires ou « helpers » pour les LT CD4⁺, et les LT cytotoxiques pour les LT CD8⁺), capables de sécréter des cytokines permettant alors l'élimination de la cible.

Les **BsAb engageant les LT** sont des molécules qui ciblent un antigène tumoral d'une part, et le complexe TCR – CD3 (plus précisément la sous unité CD3 ϵ du complexe TCR-CD3) d'autre part. On parle aussi d'anticorps bispécifiques dépendant des LT (TDB, *T-cell dependant bispecific antibody*). Les BsAb engageant les LT redirigent ainsi l'effet cytotoxique des LT vers les cellules malignes. Cette approche est indépendante de la spécificité d'antigène : c'est-à-dire que l'effet cytotoxique n'implique pas la reconnaissance de l'antigène tumoral par le TCR, ce qui fait qu'une large population de LT peut être engagée (**Figure 4**).

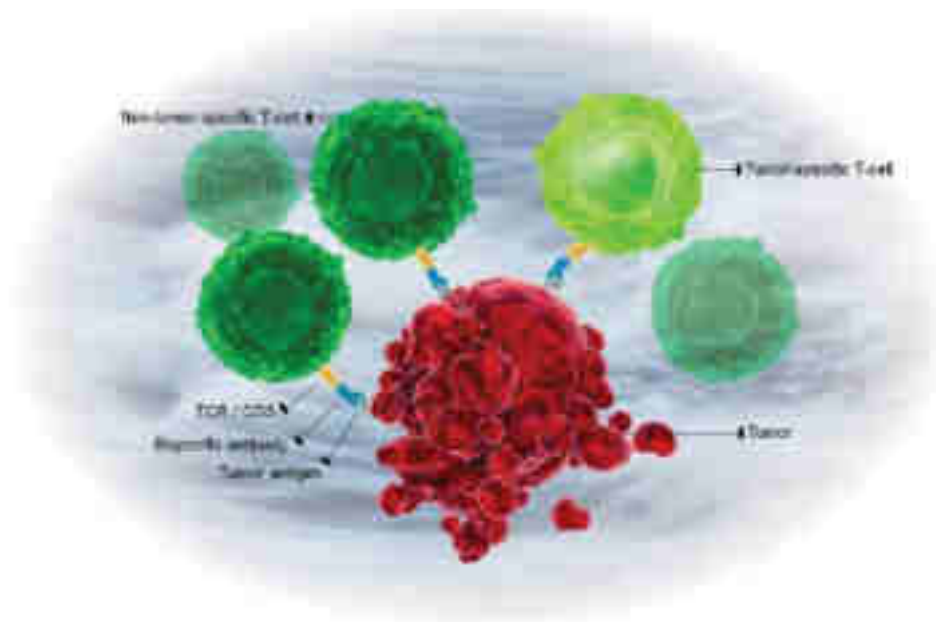


Figure 4 : La redirection des lymphocytes T²

Actuellement, très peu de BsAb engageant les LT ont atteint le stade de développement clinique avancé, probablement pour des raisons de manque d'efficacité, de toxicité, ou pour des contraintes de fabrication. Seul le **blinatumomab** (Blinicyto ®) est disponible sur le marché à ce jour. Cette partie abordera les exemples d'utilisation du blinatumomab dans le traitement de la leucémie, du **cevostamab** dans le myélome, ainsi que du **mosunetuzumab** et du **glofitamab** dans le lymphome non hodgkinien.

2. Le blinatumomab dans la leucémie aigüe lymphoblastique

Les leucémies aigües désignent un ensemble de maladies hématologiques caractérisées par un envahissement de la moelle osseuse par une prolifération maligne de précurseurs hématopoïétiques peu différenciés, avec un blocage de maturation : à l'étape de différenciation lymphoblaste dans le cas de la **leucémie aigüe lymphoblastique (LAL)** [14]. Le lymphoblaste est une cellule de la lignée lymphoïde, ayant les caractéristiques d'une cellule jeune. Il mesure environ 15µm de diamètre [15]. On distingue les LAL à précurseurs B (environ 25% des cas) et les LAL à précurseurs T (environ 75% des cas). Cette pathologie est souvent idiopathique mais il existe plusieurs facteurs de risques connus : des causes iatrogènes comme la chimiothérapie et la radiothérapie, ou des facteurs génétiques tels que la trisomie 21.

En 2018, le nombre de nouveaux cas de LAL en France était estimé à 900. Cette maladie touche essentiellement une population jeune. L'incidence est maximale chez les enfants de 0 à 14 ans,

² Figure extraite de « Bispecific antibodies in cancer immunotherapy », par E. Dahlén et al., Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy 2018, Vol. 6(1) 3–17 [10]

puis diminue jusqu'à 45 ans [16]. 53,2% des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 20 ans. La LAL est la forme de leucémie la plus fréquente chez l'enfant (75-80% des leucémies aiguës). Le taux de survie globale à 5 ans diminue en fonction de l'âge : il passe de 89% pour les enfants et adolescents, à environ 20% pour les patients adultes âgés [17].

2.1. Diagnostic de la LAL

La découverte de la LAL se fait souvent dans les circonstances d'une altération de l'état général, d'une insuffisance médullaire (syndrome anémique, infectieux, hémorragique), ou d'un syndrome tumoral (splénomégalie, adénopathies, hypertrophie gingivale, tumeur testiculaire, douleurs osseuses). Plus rarement, elle est découverte de manière fortuite. La confirmation du diagnostic nécessite la quantification d'au moins 20% de lymphoblastes sur un myélogramme.

Afin d'optimiser la stratégie de traitement, il est nécessaire de faire une caractérisation moléculaire ou un immunophénotypage afin de déterminer la nature B ou T de la LAL et le degré de maturation des blastes, ainsi qu'une recherche des anomalies génétiques récurrentes, telles que la translocation t(9;22), donnant le chromosome Philadelphie (Ph1) qui porte le gène de fusion BCR-ABL, qui code pour une oncoprotéine à activité tyrosine kinase.

2.2. Traitements standards de la LAL

La stratégie de traitement de la LAL se définit en fonction du type de LAL (B ou T), de la présence ou non du chromosome Ph1, de l'âge et de l'état général du patient [18]. Elle comporte une phase d'induction qui dure environ 4 semaines, suivie d'une phase de consolidation sur environ 6 mois et d'une chimiothérapie d'entretien systématique de 2 ans, avec une prophylaxie des atteintes neuroméningées par chimiothérapie intrathécale et irradiation de l'encéphale, selon les cas.

La phase d'induction a pour objectif d'éradiquer plus de 99% de la masse tumorale initiale et de restaurer une hématopoïèse efficace [19]. La chimiothérapie d'induction standard de référence pour la LAL repose sur l'administration de plusieurs molécules de façon séquentielle, sur 4 à 8 semaines. Les médicaments de la thérapie d'induction comprennent une anthracycline (une classe d'agents s'intercalant dans l'ADN, perturbant ainsi la division cellulaire et entraînant la mort cellulaire [20]), et de la vincristine (un vinca-alcaloïde, molécule qui se lie à la tubuline, empêchant ainsi la formation des microtubules du fuseau mitotique pendant la métaphase, et induisant la dépolymérisation des microtubules existant, ce qui résulte en une perturbation du cycle cellulaire [21]), auxquels s'ajoutent des corticoïdes en fonction de la cortico-sensibilité de la maladie. Les

corticostéroïdes permettent également de mitiger les effets indésirables de la chimiothérapie intensive. Chez le jeune adulte, le traitement d'induction peut comprendre du cyclophosphamide (un agent alkylant, c'est-à-dire un agent qui forme des liaisons covalentes avec l'ADN, ayant pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire[22]), et/ou de la L-asparaginase (une enzyme détruisant l'asparagine, un acide aminé constituant la base protéique cellulaire [23]). Tous les schémas thérapeutiques comprennent une prophylaxie du système nerveux central (SNC), qui commence au cours de l'induction et se poursuit pendant toutes les phases du traitement. Cette prophylaxie se compose de fortes doses de méthotrexate (un antimétabolite interférant avec les étapes enzymatiques de la synthèse de l'ADN et s'opposant par conséquent au développement cellulaire [24]) et/ ou de cytarabine (un analogue nucléosidique, c'est-à-dire un composé ressemblant aux nucléosides/ nucléotides naturels, qui une fois incorporé dans l'ADN, inhibe son élongation [24]). Pour les LAL Ph1+, l'utilisation d'un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) permet de diminuer l'intensité de la chimiothérapie et d'améliorer le pronostic. Pour les patients non éligibles à la chimiothérapie intensive, le traitement est adapté à l'âge avec des doses de chimiothérapie réduites (**Figure 5**)[17], [25].

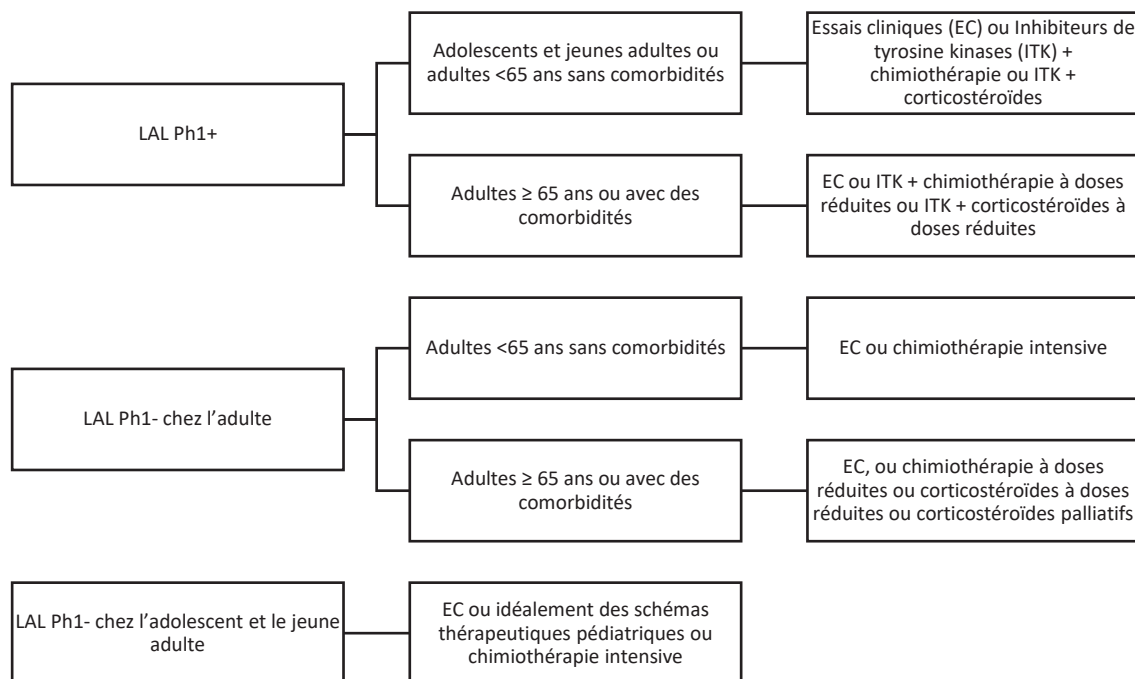


Figure 5 : Traitement d'induction de la LAL ³

Le traitement de consolidation a pour objectif de prévenir une rechute de la maladie. Les schémas thérapeutiques comportent entre 6 et 9 cures de chimiothérapies associant des médicaments avec des mécanismes d'action différents afin d'éviter les résistances (une alternance de fortes doses de

³ Traitements de la LAL. Reproduit et simplifié à partir de « Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology » par Brown et al., 2021/09/20 [17]

méthotrexate, de L-apsaraginase, de vincristine et de corticoïdes). En fonction des facteurs pronostiques et du niveau de maladie résiduelle (MRD, *minimal residual disease*), une greffe de cellules souches hématopoïétique (CSH) peut être envisagée pour certains patients (**Figure 6**). [17], [25]

Le traitement d'entretien est utilisé après le traitement de consolidation. Il comporte de la mercaptopurine (un antimétabolite du groupe des analogues de la purine [24]), du méthotrexate, de la vincristine et un glucocorticoïde.[17], [25]

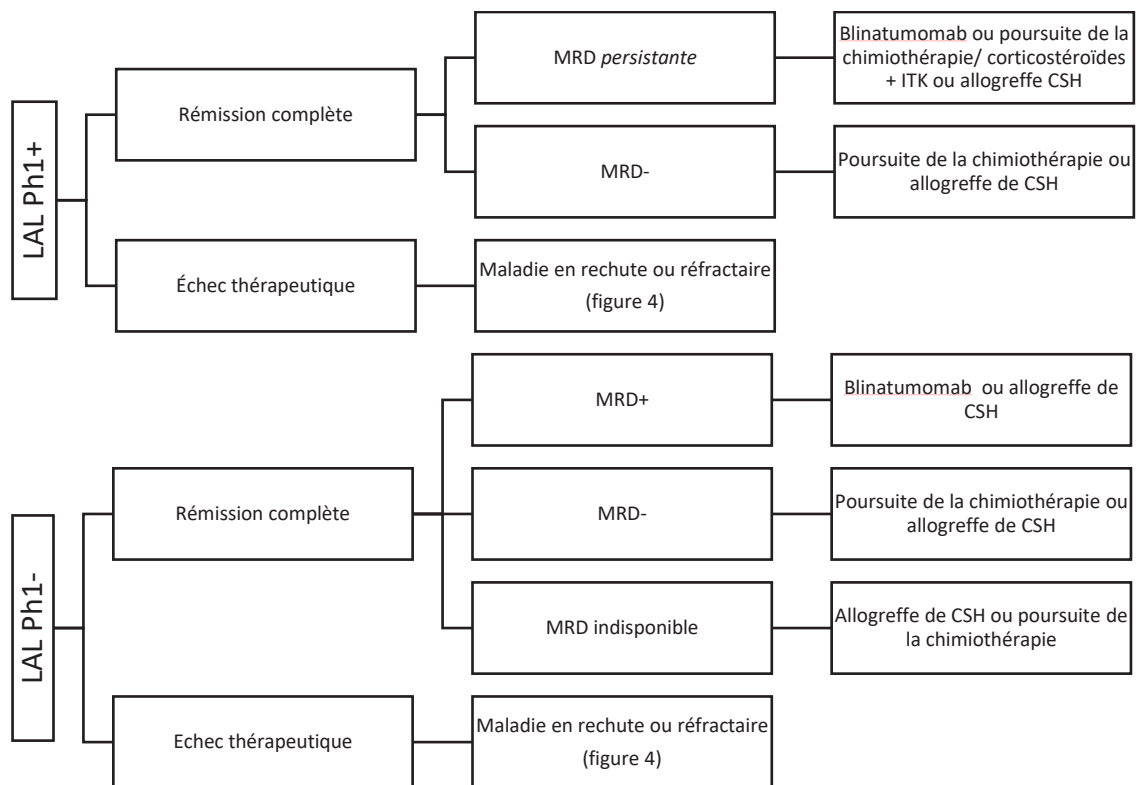


Figure 6 : Traitement de consolidation de la LAL ³

La LAL est dite réfractaire si une rechute intervient moins de 6 mois après une rémission complète. Il n'y a pas de traitement standardisé pour ces cas de figures : les traitements dépendent de l'âge et de la situation clinique. Une chimiothérapie classique ou un traitement avec de la clofarabine (un antimétabolite du groupe des analogues de la purine [26]) peut être proposé. Le tisagenlecleucel (CAR- T cells voir p.2) peut être discuté pour des patients de moins de 25 ans. Les anticorps immunoconjugués, les anticorps radiomarqués et les BsAb tels que le blinatumomab, ont également leur indication pour cette population de patients. Les allogreffes de CSH peuvent également être envisagées. (**Figure 7**).

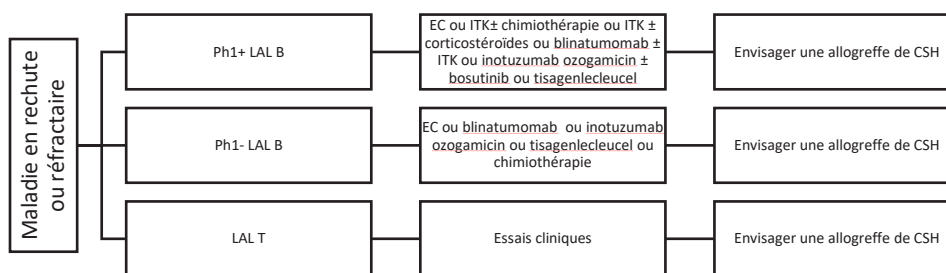


Figure 7 : Traitement de la LAL en rechute ou réfractaire ³

2.3. Le blinatumomab : un bispecific T-cell engager (BiTE)

Le blinatumomab fut le premier BsAb qui se lie spécifiquement au CD3 ϵ et au CD19. Il est actuellement l'unique BsAb disponible sur le marché avec une indication en oncologie.

2.3.1. Le CD19

Le **CD19** est une protéine dont l'expression est spécifique des **lymphocytes B (LB)** [27]. C'est un marqueur exprimé dès le stade des cellules pré-B dans la moelle osseuse, et son expression tend à diminuer au cours de la maturation des LB. Une étude menée sur 552 patients présentant une LAL a été réalisée afin de déterminer l'expression des antigènes pour lesquels un anticorps est disponible en clinique (CD19, CD20, CD22 et CD33) [28]. Il a ainsi été démontré que le CD19 était exprimé sur les cellules de LAL chez tous les patients de l'étude, peu importe le sous-type immunologique de LAL, là où des hétérogénéités ont été relevées pour les trois autres antigènes. Le CD19 est donc apparu comme une cible intéressante dans le traitement des LAL en raison de sa spécificité aux cellules de la lignée B et de son expression dans un large panel de leucémies.

2.3.2. Structure et mécanisme d'action du blinatumomab

Le blinatumomab est un **BsAb** au format **BiTE** (bispecific T-cell engager). Les BiTEs sont des tandems de fragments variables en simple chaîne (scFv) qui ciblent une molécule spécifique des LT, d'une part, et un antigène spécifique de la tumeur, d'autre part. Pour rappel, les domaines V_H et V_L d'un anticorps s'associent pour former le site de liaison à l'antigène (**Figure 1 p.3**). Le scFv est composé d'un V_H et d'un V_L, reliés par un peptide de liaison. La structure du blinatumomab est ainsi constituée des domaines variables (V_H et V_L) d'un anticorps murin anti-CD19 fusionné à un domaine variable d'un anticorps murin anti-CD3, convertis en 2 scFV (ScFv dits « en tandem ») reliés par un court peptide de liaison (GGGGS) appelé « linker » [29] (**Figure 8**).

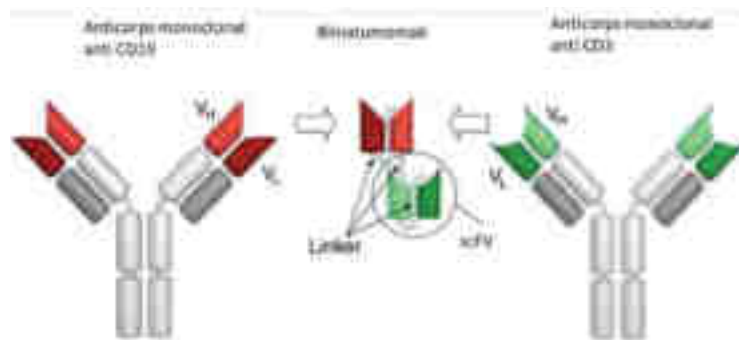


Figure 8 : Génération et structure du blinatumomab ⁴

En liant le CD3 et le CD19, le blinatumomab crée une synapse cytolytique entre la cellule tumorale CD19+ et le LT, qui libèrera des enzymes protéolytiques pour tuer les cellules malignes [31]. En activant les LT, le blinatumomab induit une augmentation de la synthèse et du relargage des cytokines inflammatoires et de la prolifération des LT, ainsi qu'une régulation positive transitoire des molécules d'adhérence cellulaire, entraînant alors une élimination des cellules exprimant le CD19 (Figure 9).

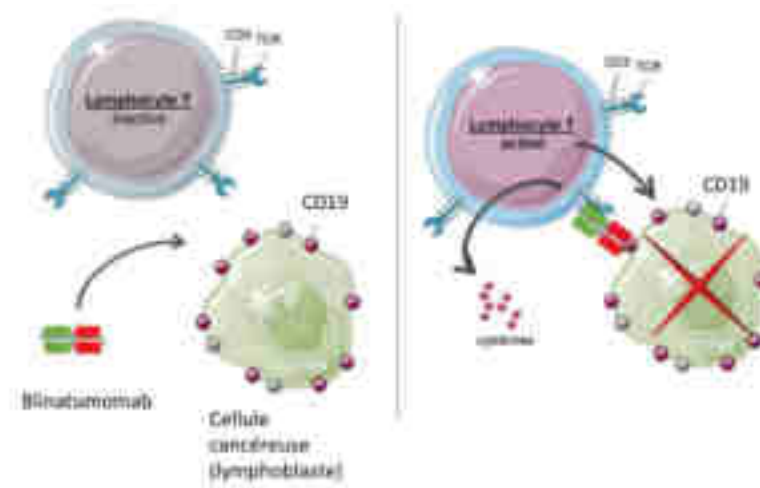


Figure 9 : Mécanisme d'action du blinatumomab ⁵

2.3.3. Les premières autorisations de mise sur le marché du blinatumomab

La première autorisation du blinatumomab émanait de la *food and drug agency (FDA)* le 3 décembre 2014, suivie d'une première autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne conditionnelle par l'agence européenne du médicament (*European medicine agency, EMA*) le 23 novembre 2015. Ces autorisations ont été émises sur la base des résultats d'une **étude de phase II**

⁴ Génération et structure du blinatumomab. Traduit de l'anglais « Blinatumomab : a historical perspective » par Nagorsen D, Kufer P, Baeuerle PA, Bargou R., *Pharmacology and Therapeutics*, vol 136, décembre 2012 [30]

⁵ Mécanisme d'action du blinatumomab. Adapté de « Newsletter DITEP Janvier 2021 », Institut Gustave Roussy [32]

multicentrique, simple bras, en ouvert, évaluant l'efficacité et l'innocuité du blinatumomab chez les patients adultes présentant une LAL B en rechute ou réfractaire [33].

Cette étude a inclus des patients avec une LAL B Ph1- :

- en rechute ou réfractaire après une première rémission d'une durée ≤ 12 mois lors du premier traitement de rattrapage ;
- en rechute ou réfractaire après un premier traitement de rattrapage ;
- en rechute ou réfractaire dans les 12 mois suivant une allogreffe de CSH

Sur le 189 patients inclus, 81 (42,8%) ont présenté une rémission complète [34].

Un **évènement indésirable** (EI) désigne « toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche [35] » Les **évènements indésirables graves (EIG)** quant à eux, désignent « tout évènement [...] qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale [35] ».

Au cours de l'essai clinique, les EIG les plus fréquemment observés étaient la neutropénie fébrile (apparus chez 25% des patients), la neutropénie (16%) et l'anémie (14%). Trois patients ont présenté un syndrome de relargage cytokinique (SRC) et il y a eu 3 décès que les investigateurs ont attribués au traitement.

L'activité anti-leucémique du blinatumomab a donc bien été démontrée chez des patients à pronostic défavorable, cependant des données complémentaires étaient nécessaires pour confirmer le rapport bénéfice/ risque positif.

2.3.4. L'essai TOWER : blinatumomab versus chimiothérapie standard chez les patients avec une leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) en rechute ou réfractaire

La levée de la conditionnalité de l'AMM a eu lieu à la suite des résultats de l'étude TOWER [36]: **étude de phase III**, randomisée, en ouvert, visant à évaluer l'**efficacité** du blinatumomab par rapport à une chimiothérapie standard, chez l'adulte présentant une LAL B en rechute ou réfractaire.

Les critères d'éligibilité de cette étude étaient relativement les mêmes que ceux de l'étude de phase II présentés au précédent paragraphe, avec des critères d'éligibilité additionnels, qui consistaient en la présence de plus de 5% de blastes dans la moelle osseuse et un score de performance *Eastern*

Cooperative Oncology Groupe (ECOG) ≤ 2 [37]. Le score de performance ECOG est une échelle utilisée en oncologie, permettant de standardiser la mesure de l'impact de la maladie sur les capacités d'un patient. Elle est composée de 6 grades, allant de 0 (absence d'impact) à 5 (décès) [38].

Les patients éligibles étaient attribués aléatoirement à un groupe qui allait être traité soit par blinatumomab, soit par une chimiothérapie standard. Dans chacun des groupes, les patients ont reçu 2 cycles d'induction. Par la suite, les patients en rémission (définie comme la présence de blastes $\leq 5\%$ dans la moelle osseuse) pouvaient recevoir 3 cycles de consolidations supplémentaires. Les patients qui ont reçu 2 cycles de traitement d'induction et 3 cycles de consolidation, et qui ont continué à présenter une réponse, pouvaient continuer à recevoir le traitement en traitement d'entretien pendant 12 mois supplémentaires.

Dans le bras blinatumomab, le traitement était administré en cycles de 6 semaines (4 semaines de traitement et 2 semaines sans traitement) sur les phases d'induction et de consolidation : $9\mu\text{g/}$ jour pendant la première semaine la phase d'induction, augmenté à $28\mu\text{g/}$ jour en perfusion continue du J8 au J29 et pour tous les cycles suivants. En phase d'entretien, le blinatumomab était administré pendant 4 semaines toutes les 12 semaines.

Dans le bras comparateur, les patients étaient traités par une chimiothérapie à la discrétion de l'investigateur, parmi 4 choix ci-dessous :

- fludarabine (un analogue nucléotidique de la purine perturbant la synthèse de l'ADN [24]), cytarabine à haute dose et facteur de stimulation des colonies de granulocytes (*granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF), avec ou sans anthracycline ;
- cytarabine à haute dose (*voir p.8*) ;
- méthotrexate à haute dose (*voir p.8*) ;
- clofarabine (*voir p.9*).

Le critère d'évaluation principal de cette étude était la **survie globale**. Il s'agit de la durée pendant laquelle, à partir de la randomisation, les patients sont encore en vie. 405 patients ont été randomisés (271 dans le bras blinatumomab et 134 dans le bras chimiothérapie). 376 patients ont été traités (267 par blinatumomab et 109 par chimiothérapie standard) et 251 décès ont été observés. En prenant en compte uniquement les patients qui ont été traités, la survie globale est significativement plus élevée dans le bras blinatumomab que dans le bras chimiothérapie standard. La survie globale médiane était de 7,7 mois (IC 95% = [5,7 ; 9,9]) dans le groupe blinatumomab contre 4,1 mois dans le groupe chimiothérapie (IC 95% = [3,0 ; 5,9]) avec un hazard ratio (HR) de 0,69 (IC 95% = [0,52 ; 0,91] ; $p = 0,009$) (**Figure 10**). En d'autres termes, le blinatumomab a

allongé la **survie globale médiane** de 3,6 mois par rapport à la chimiothérapie standard, et le risque de décès a diminué de 31%. De plus, le taux de rémission était significativement supérieur dans le groupe blinatumomab (34%) par rapport au groupe chimiothérapie (16%) (P<0,001). Parmi les patients qui ont présenté une rémission complète, la proportion de patients qui ne présentaient plus de MRD a atteint 76% chez les patients traités par blinatumomab, contre 48% chez les patients traités par chimiothérapie standard.

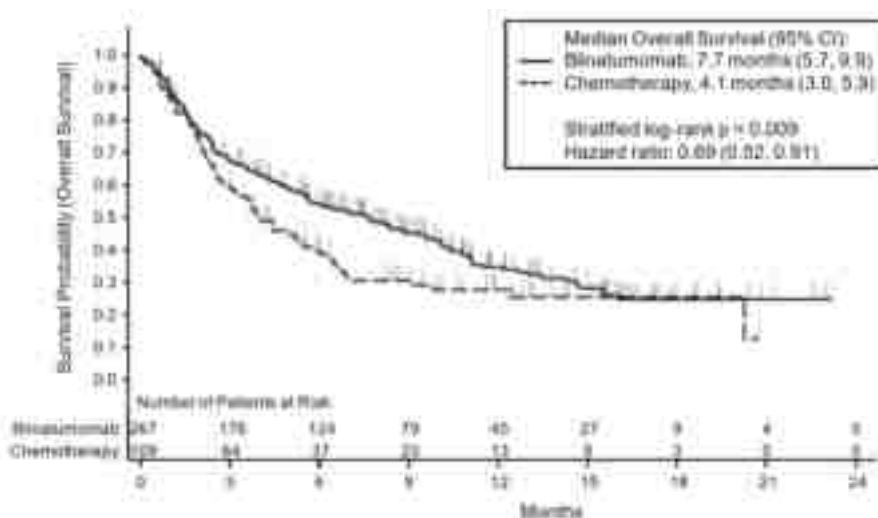


Figure 10 : Courbes de survie globale des patients ayant reçu le blinatumomab (traits pleins) et des patients ayant reçu une chimiothérapie standard (pointillés) ⁶

Parmi les patients qui ont reçu au moins une dose de traitement, 263 (98,5%) patients du groupe blinatumomab et 108 (99,1%) patients du groupe chimiothérapie ont présenté au moins un **EI**. Ces EI étaient gradés selon le *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0* ([Annexe 1](#)). Ainsi, 231 (86,5%) patients du groupe blinatumomab et 100 (91,7%) patients du groupe chimiothérapie ont présenté un EI de grade ≥ 3 . Des EIG sont apparus chez 165 (61,8%) patients du groupe blinatumomab et chez 49 (45%) patients du groupe chimiothérapie (**Tableau 1**). Certains **EI/EIG** ont été identifiés comme étant d'intérêt par un comité de pilotage. Parmi ces événements d'intérêts se trouvaient : la neutropénie, les infections, l'élévation des enzymes hépatiques, les événements neurologiques, le SRC, la réaction à la perfusion, la lymphopénie, toute diminution de la numération plaquettaire et toute diminution des globules blancs. L'incidence de la neutropénie ou d'une infection de grade ≥ 3 était plus faible dans le groupe blinatumomab que dans le groupe chimiothérapie (37,8% vs 57,8% et 34,1% vs 52,3% respectivement) ; tandis que l'incidence des événements neurologiques de grade ≥ 3 était similaire dans les 2 groupes (9,3% et 8,8%). Pendant l'étude, 1% des patients (51 patients du groupe blinatumomab et 19 patients du groupe chimiothérapie) ont présenté des EIG ayant conduit à un décès (**Tableau 1**). Pour 16 de

⁶ Extrait de "Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia", par H. Kantarjian et al., *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, n° 9, p. 836-847, mars 2017 (Supplémentary appendix) [37]

ces patients (8 [3%] du groupe blinatumomab et 8 [7%] du groupe chimiothérapie), les investigateurs ont attribué le décès au traitement.

Évènement	Groupe Blinatumomab (N = 267) nb. de patients (%)	Groupe chimiothérapie (N = 109) nb. de patients (%)
Tout évènement indésirable	263 (98,5)	108 (99,1)
Évènement entraînant l'arrêt prématuré du traitement à l'étude	33 (12,4)	9 (8,3)
Évènement indésirable grave	165 (61,8)	49 (45,0)
Évènement indésirable grave ayant conduit au décès	51 (19,1)	19 (17,4)
Tout évènement indésirable de grade ≥ 3	231 (86,5)	100 (91,7)
Évènement indésirable d'intérêt de grade ≥ 3 reportés chez au moins 3 % des patients dans l'un ou l'autre groupe		
Neutropénie	101 (37,8)	63 (57,8)
Infection	91 (34,1)	57 (52,3)
Élévation des enzymes hépatiques	34 (12,7)	16 (14,7)
Évènement neurologique	25 (9,4)	9 (8,3)
Syndrome de relargage cytokinique	13 (4,9)	0
Réaction à la perfusion	9 (3,4)	1 (0,9)
Lymphopénie	4 (1,5)	4 (3,7)
Toute diminution du nombre de plaquettes	17 (6,4)	13 (11,9)
Toute diminution du nombre de globules blancs	14 (5,2)	6 (5,5)

Tableau 1 : Résumé des évènements indésirables pour tous les patients ayant reçu au moins une dose des traitements de l'étude ⁶

En résumé, le groupe blinatumomab a été associé à des incidences plus faibles de myélosuppression (manifesté ici par la neutropénie et les infections) et à des incidences d'EIG plus élevées. Cependant, en tenant compte de la durée d'exposition au traitement, le taux d'EIG dans le groupe blinatumomab reste globalement plus faible que dans le groupe chimiothérapie.

2.3.4.1. Focus sur le syndrome de relargage cytokinique (SRC)

Parmi les raisons d'interruptions prématurées du traitement, 13 cas de **syndrome de relargage cytokinique (SRC)** ont été relevés dans le groupe blinatumomab. Aucun évènement de ce type n'a été reporté dans le groupe chimiothérapie (**Tableau 1**). Le SRC est une réponse inflammatoire systémique (due à une forte production de cytokines pro-inflammatoires) provoquée par différents facteurs comme des infections ou des médicaments [39]. C'est un des EI les plus fréquents attribuables aux agents d'immunothérapie engageant les LT.

Le SRC peut se présenter de diverses manières : allant d'un état grippal à des symptômes plus graves tels qu'un choc vasculaire, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou une défaillance multi-organes. Au niveau biologique, le SRC peut se manifester par des cytopénies,

une élévation de la créatinine et des enzymes hépatiques, une dérégulation des paramètres de coagulation et une CRP élevée.

Les taux de cytokines IL-6, d'IL-10 et d'IFN γ étaient très élevés chez les patients traités par blinatumomab qui ont présenté une SRC. Ces 3 cytokines sont également augmentées dans les cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH, *hemophagocytic lymphohistiocytosis*), encore appelé syndrome d'activation des macrophages (MAS, *macrophage activation syndrome*). Sur la base de ces observations, l'hypothèse selon laquelle le SRC observé dans le contexte d'immunothérapies engageant les LT serait dû à un HLH/MAS a été émise [40]. L'activation des LT induirait une libération massive d'IFN γ , qui à son tour, activerait les macrophages. Ces macrophages libèrent essentiellement de l'IL-6. Donc théoriquement, cibler l'IL-6 pourrait remédier à la toxicité de l'HLH/MAS.

Pour confirmer cette théorie, un suivi prospectif a été réalisé sur un patient traité par blinatumomab [41]. Le patient a effectivement développé un HLH/MAS avec une défaillance multi-organes, qui s'est significativement amélioré après un traitement par tocilizumab, un inhibiteur du récepteur de l'IL-6 (IL-6R) commercialisé sous le nom de RoActemra[®]. Il a donc été conclu que le SRC associé au blinatumomab était dû à un HLH/MAS, et que cela était réversible grâce à l'utilisation du tocilizumab. Ce cas clinique suggère donc l'indication des anti-cytokines comme le tocilizumab dans la prise en charge des HLH/MAS (et SRC) causés par le blinatumomab et les autres immunothérapies cellulaires tels que les CAR T-cells. Par ailleurs, le RoActemra[®] dispose à ce jour d'une indication expresse « dans le traitement du SRC sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les CAR-T cells chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus [42] ».

2.3.5. Le blinatumomab dans la pratique actuelle.

En résumé, les études pré-AMM ont démontré que le blinatumomab apportait significativement un meilleur taux de rémission et une durée de survie prolongée par rapport à la chimiothérapie standard dans la prise en charge de la LAL B Ph1- de l'adulte en rechute ou réfractaire. Il est également associé à un taux d'EIG plus faible, rapporté à la durée d'exposition au traitement. Et, bien qu'il existe des cas d'EI/EIG qu'on ne retrouvait pas dans les traitements par chimiothérapie standard (le SRC), les risques sont gérables car des solutions thérapeutiques sont disponibles.

Aujourd'hui le blunatumomab (Blincyto[®]) est indiqué :

- en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 en rechute ou réfractaire. Les patients présentant une LAL à

précurseurs B Ph1+ doivent être en échec d'au moins deux traitements avec ITK et n'avoir aucune autre option de traitement.

- en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 Ph1-, en première ou seconde rémission complète avec une MRD positive égale ou supérieure à 0,1 %.
- en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec Ph1-, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs, ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure.
- en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Ph1-, en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation [31].

3. Le cevostamab dans le myélome multiple

Le **myélome multiple (MM)** est un cancer qui prend ses origines dans les **plasmocytes** (le stade de différenciation terminal des LB qui fabrique les anticorps) [43]. Il est caractérisé par la production et la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et les urines, des lacunes osseuses et une immunodépression [44].

En 2020, 176 404 nouveaux cas de MM ont été répertoriés dans le monde, ainsi que 117 000 décès. L'incidence augmente avec l'âge. C'est une maladie qui n'existe pas chez l'enfant, l'âge moyen de diagnostic est de 65-70 ans. A ce jour, le MM reste encore incurable : les rémissions sont généralement suivies de rechutes [45].

3.1. Diagnostic du myélome

La découverte du MM se fait souvent de manière fortuite, dans le contexte d'une altération de l'état général, dans un contexte hématologique, rhumatologique ou néphrologique. En effet, les manifestations cliniques du MM se caractérisent par une hypercalcémie, une insuffisance rénale, une anémie, ou des douleurs osseuses. Ces caractéristiques sont résumées sous l'acronyme « CRAB » (C = calcium, R = rein, A = anémie et B = bone, os en anglais).

Pour confirmer le diagnostic, plusieurs examens biologiques sont nécessaires : à commencer par la mise en évidence d'un infiltrat de plus de 10% de plasmocytes dystrophiques sur un myélogramme. Un caryotype peut parfois être réalisé sur le prélèvement médullaire pour rechercher l'existence d'anomalies de mauvais pronostic telles que la délétion 17p ou la

translocation t(4;14). Une électrophorèse des protéines sériques et urinaires sont aussi systématiquement réalisées, pour mettre en évidence un pic monoclonal d'immunoglobulines dans la zone de γ -globulines (caractéristique de la maladie), et pour rechercher la présence de chaînes légères d'immunoglobulines dans les urines, appelée protéinurie de Bence Jones. Un bilan osseux est également réalisé (radiographies standards du squelette, scanner osseux corps entier ou IRM) pour détecter d'éventuelles lésions infra-radiographiques.

3.2. Traitements standards du myélome

Le traitement du MM repose sur les corticoïdes, les inhibiteurs du protéasome (IP) (bortezomib) (les plasmocytes ayant une forte activité de production de protéines que sont les anticorps), les immunomodulateurs (-imide), les agents alkylants (*voir p.8*) tels que le melphalan, des anticorps monoclonaux (anti-CD38 tel que le daratumumab et l'isatuximab; le CD38 étant un marqueur fortement exprimé par les plasmocytes) et l'autogreffe de cellules souches hématopoïétique (ASCT, *autologous stem cell transplantation*) [44].

Les patients présentant un myélome indolent ne nécessitent pas de traitement immédiat [46].

Le traitement du myélome nouvellement diagnostiqué se fera en fonction du profil du patient (âge et comorbidités) et de son éligibilité à l'ASCT. Ainsi, le traitement de première ligne pour les patients de moins de 70 ans sans comorbidités débute par une phase d'induction. L'objectif est de réduire le nombre de cellules myélomateuses dans la moelle osseuse et de protéines fabriquées par les plasmocytes. Il s'agit d'un traitement à haute dose par une triple association comprenant au moins du bortezomib et de la dexaméthasone (corticostéroïde afin de rendre la chimiothérapie plus efficace et atténuer les événements indésirables [47]). Cette phase d'induction est suivie d'une ASCT. Pour favoriser cette greffe, les patients éligibles reçoivent un prétraitement par melphalan à haute dose (200mg/m²).

Le schéma de traitement se termine par un traitement d'entretien par lenalidomide (immunomodulateur) [48](**Figure 11**). L'objectif est d'empêcher la progression de la maladie aussi longtemps que possible.

Pour les patients âgés, non éligibles à l'ASCT et aux traitements à haute dose, il existe 3 traitements standards :

- Bortezomib, lenalidomide, dexaméthasone (VRd) ;
- Daratumumab, bortezomib, melphalan, prednisone (DaraVMP);
- Ou Daratumumab, lenalidomide, dexaméthasone (DaraRd) (**Figure 11**)

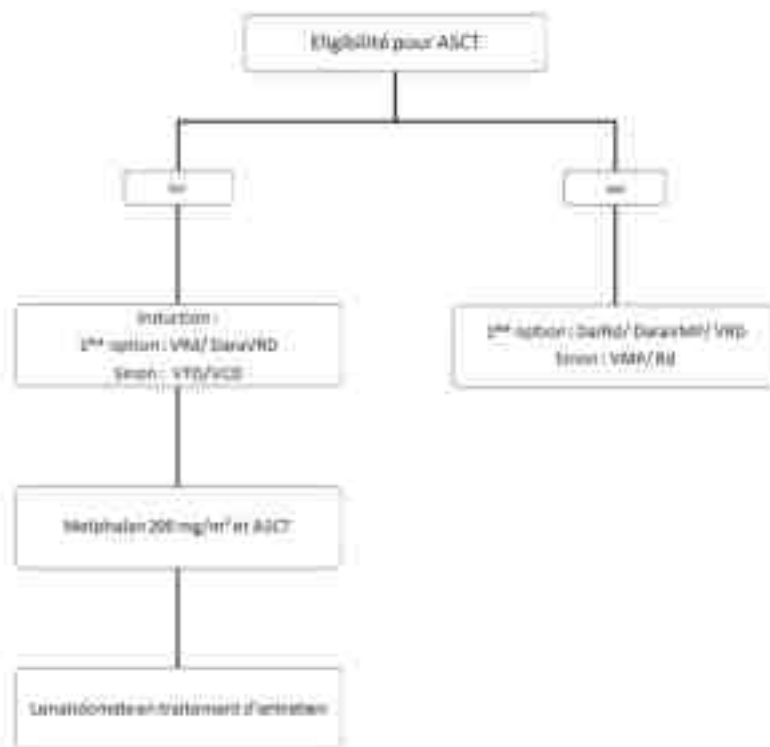


Figure 11: Recommandations de traitements de première ligne pour le myélome multiple ⁷

ASCT= autologous stem cell transplantation ; DaraRd = daratumumab/lenalidomide/dexamethasone ; DaraVMP = daratumumab/bortezomib/melphalan/prednisone ; DaraVTD = daratumumab/bortezomib/thalidomide/dexamethasone ; Rd = lenalidomide/dexamethasone ; VCD = bortezomib/cyclophosphamide/ dexamethasone ; VMP = bortezomib/melphalan/prednisone ; VRd, bortezomib/lenalidomide/dexamethasone ; VTD = bortezomib/thalidomide/dexamethasone.

En seconde ligne de traitement, les options sont choisies en fonction de la réponse à la ligne de traitement précédente et la résistance à de agents spécifiques (**Figure 12**). Pour les patients traités précédemment par du daratumuab ou qui n’y sont pas sensibles, aucun schéma n’a prouvé son efficacité à ce jour. Les options qui peuvent être proposées se basent sur l’opinion de groupes d’experts.

Le traitement des patients présentant un MM en rechute ou réfractaire après 2 lignes de traitements est devenu difficile. Les options possibles sont présentées en **Figure 12**. Le traitement recommandé pour les patients qui ont reçu ou qui sont réfractaires à la fois au bortezomib et au lenalidomide, et qui n’ont pas reçu d’anticorps monoclonal, est une association de daratumumab et de pomaliomide (immunomodulateur) (DaraPd). Pour cette population, les associations suivantes peuvent aussi être appropriées :

- daratumumab, carfilzomib et dexamethasone (DaraKd) ;
- isatuximab , carfilzomib et dexamethasone (IsaKd)

⁷ Traduit de l’anglais à partir de, « Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† », M. A. Dimopoulos et al., Ann. Oncol., vol. 32, no 3, p. 309-322, mars 2021 [46]

- elotuzumab (un anticorps dirigé contre le *signaling lymphocyte activation molecule F7* [SLAM F7], une protéine présente uniquement à la surface des plasmocytes anormaux[49]) et pomalidomide (EloPd)
- ou isatuximab et pomalidomide (IsaPd)

Les patients réfractaires au lenalidomide et sensibles aux IP pourraient être traités par une association de venetoclax (un inhibiteur de la protéine anti-apoptotique BCL-2 [50]), bortezomib et dexaméthasone (VenVd). Pour les patients réfractaires aux 3 classes thérapeutiques (inhibiteur de protéasome, immunomodulateur et anticorps anti CD38), l'association de selixnor (un inhibiteur de l'exportine 1 [XPO1], une protéine qui empêche l'action de certaines protéines limitant la croissance tumorale, et qui est surexprimée dans de nombreux cancers[51]) et dexaméthasone (Sd) ou le benlatamab mafodotin en monothérapie (anticorps dirigé contre le l'antigène de maturation des LB [BMCA], conjugué au maléimidocaproyl monométhyl auristatine F [mcMMAF], un inhibiteur de la polymérisation de la tubuline [52], [53]) sont des options appropriées. L'association pomalidomide, cyclophosphamide (*voir p.8*) et dexaméthasone (PCd) ou le daratumumab en monothérapie sont également des alternatives pour ces patients mais ils sont moins recommandés.

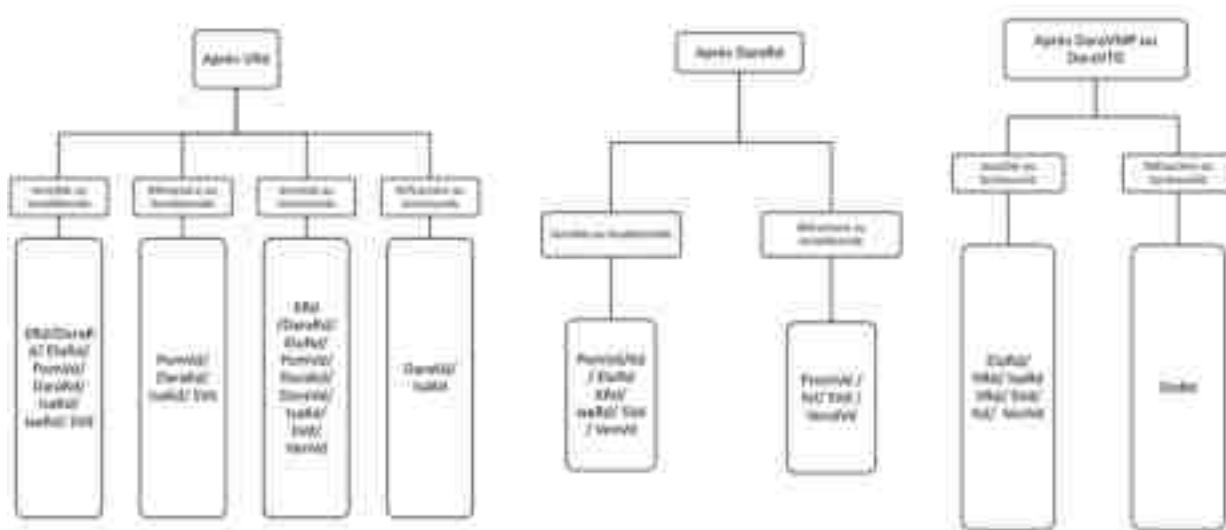


Figure 12: Options thérapeutiques de 2nde ligne du myélome multiple ⁷ Erreur ! Signet non défini.

Dara = daratumumab ; Elo= elotuzumab; Isa =isatuximab; Ixa= ixazomib; K= carfilzomib; Kd= carfilzomib/dexaméthasone PomVd = pomalidomide/bortezomib/dexaméthasone; Rd = lenalidomide/dexaméthasone; S= selixnor; Vd = bortezomib/dexaméthasone; VMP= bortezomib/melphalan/prednisolone; VRd, bortezomib/lenalidomide/dexaméthasone; Ven, venetoclax; VTD, bortezomib/thalidomide/dexaméthasone

Malgré le grand nombre de traitements disponibles, la plupart des patients finissent par rechuter. L'issue pour les patients qui sont devenus réfractaires, ou inéligibles aux IP et -imides est d'assez

mauvais pronostic. Être inclus dans un essai clinique est parfois la dernière alternative pour ces patients (**Figure 13**).

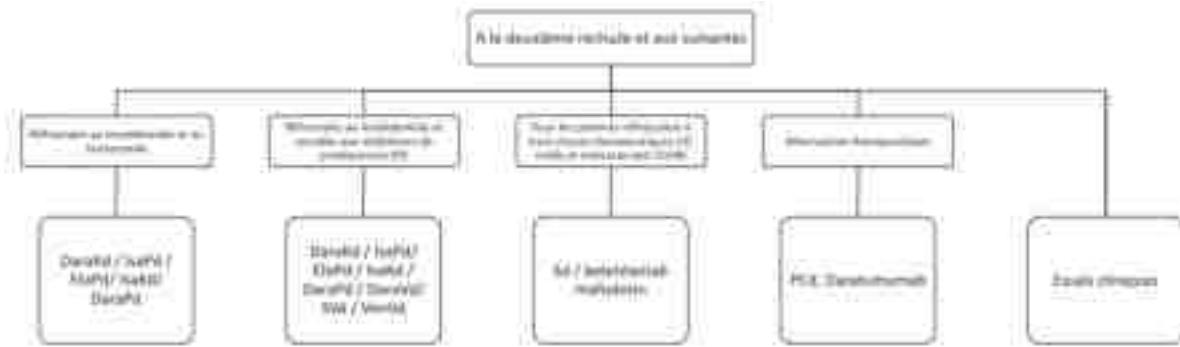


Figure 13 : Recommandations de traitements pour les patients présentant un myélome multiple qui ont reçu plus de 2 lignes de traitement ⁷

Dara = daratumumab ; Elo = elotuzumab ; Isa= isatuximab; Kd=carfilzomib/dexamethasone; PCD = pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone; Pd = /dexamethasone; S = selinexor; Sd= selinexor/dexamethasone; Vd = bortezomib/dexamethasone; Ven= venetoclax.

Le MM en rechute ou réfractaire demeure donc un important besoin médical à satisfaire, et la recherche de nouveaux agents thérapeutiques est toujours nécessaire. Les BsAb pourraient ainsi compléter la panoplie de traitements du MM dès lors que leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont démontrées.

3.3. Le cevostamab : un anticorps anti FcRH5/CD3

Le **cevostamab** est un anticorps engageant les LT, dirigé contre le **CD3ε** et le récepteur homologue 5 du Fc des immunoglobulines (**FcRH5**). Il a été désigné comme médicament orphelin pour le traitement du myélome multiple dans l'Union européenne le 13 avril 2021 [54]. Cette désignation signifie que le laboratoire développeur recevra le soutien scientifique et réglementaire de l'EMA dans le développement jusqu'au stade où l'autorisation de mise sur le marché pourra être demandée.

3.3.1. Le FcRH5

Les récepteurs des Fc (les FcR) sont des protéines transmembranaires présentes à la surface de certaines cellules. Il existe des protéines qui comportent des séquences similaires à celles de ces FcR qu'on catégorise dans la famille des homologues des FcR (FcRH) [55]. La famille des FcRH est impliquée dans la régulation du système immunitaire, notamment dans la régulation positive ou négative de la signalisation des récepteurs à l'antigène des LB (*B-cell receptor, BCR*).

Les FcRH 1 à 5 sont spécifiques des LB. Parmi eux, seul le **FcRH5** est exprimé par les **plasmocytes**, et donc sur les cellules myélomateuses. Cette spécificité peut prédire un profil de sécurité favorable pour un agent dirigé contre cette cible.

De plus, les gènes codant les FcRH 1-5 sont localisées sur les loci 1q21-q23, qui sont également la localisation d'anomalies chromosomiques fréquentes dans le MM. Des analyses de biopsies de MM ont par ailleurs démontré que le gain 1q21 conduisait à une surexpression de FcRH5 chez les patients présentant un MM à haut risque et que le niveau d'expression de FcRH5 sur les cellules myélomateuses est plus élevé que sur les LB ou les plasmocytes sains [56]. Pour ces raisons, le FcRH5 est une cible intéressante dans le MM.

3.3.2. Le potentiel thérapeutique d'un anticorps anti CD3/Fc5HR

Etant donné le potentiel du ciblage de FcRH5 et le fait que les anticorps bispécifiques engageant les LT soient déjà cliniquement validés dans la leucémie et le lymphome, une étude a été réalisée en 2017 afin de caractériser les événements moléculaires conduisant à l'activation du TCR par les **TDB anti-FcRH5**, et de potentiellement développer de tels anticorps dans le traitement du MM. Cette étude a démontré que **l'anticorps anti-CD3/Fc5HR** étudié induisait une expression des marqueurs de surface (CD69 et CD25) relatifs à l'activation des LT (**Figure 14 A**), qu'il induisait la destruction des cellules cibles (lignée de myélome MOLP-2) de façon dose-dépendante (**Figure 14 B**), et qu'il stimulait la prolifération des LT (**Figure 15**) [56].

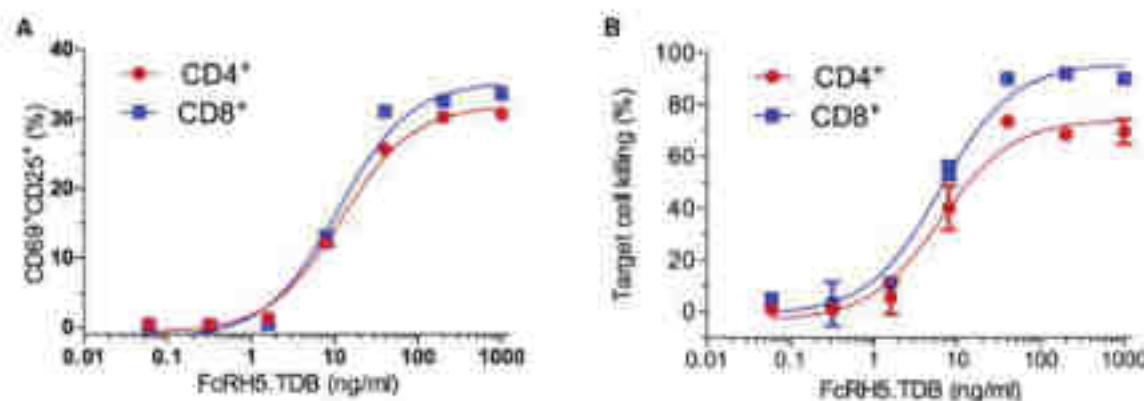


Figure 14: Effets de l'anticorps anti-FcRH5/CD3 sur l'activation des LT et la destruction des cellules cibles⁸

A : Activation dose-dépendante des LT CD4+ et CD8+ lors de la stimulation avec les cellules cibles (MOLP-2) et l'anticorps anti-FcRH5/CD3 détectée par cytométrie de flux.

B : Destruction de la cellule cible (MOLP-2) par l'anticorps anti-FcRH5/CD3 et les cellules effectrices (CD4+ ou CD8+).

⁸ Extrait de J. Li et al., « Membrane-Proximal Epitope Facilitates Efficient T Cell Synapse Formation by Anti-FcRH5/CD3 and Is a Requirement for Myeloma Cell Killing », Cancer Cell, vol. 31, no 3, p. 383-395, mars 2017 [56]

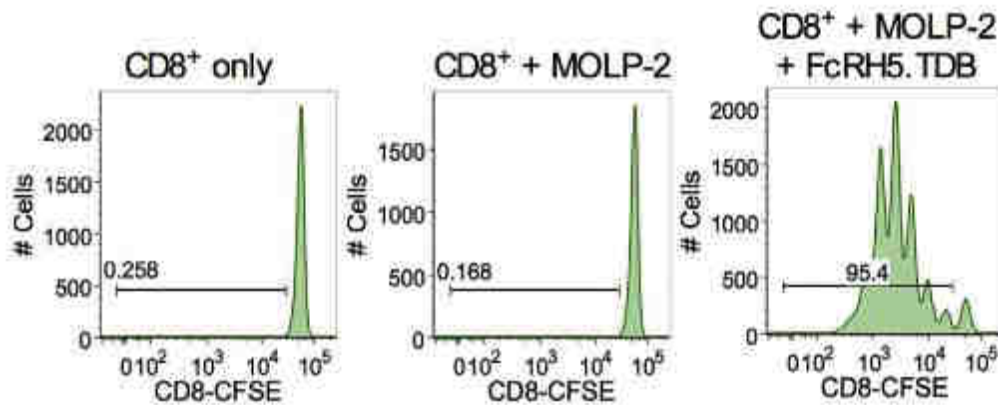


Figure 15 : Effets de l'anticorps anti-FCRH5/CD3 qui induit une prolifération des LT⁸

La réponse proliférative des LT CD8+ induite par l'anticorps anti-FcRH5/CD3 (après 5 jours) a été détectée en mesurant la dilution de l'intensité de la fluorescence du carboxyfluorescéine succinimidyl ester (CFSE) dans 3 conditions : LT CD8+ marquées au CFSE seules, co-cultivées avec des cellules MOLP-2, ou avec des cellules MOLP-2 et l'anticorps anti-FCRH5/CD3 (1mg/ml)

Un modèle murin avec un système immunitaire humain reconstitué a été utilisé pour démontrer l'activité anti-myéломateuse de l'anticorps anti-Fc5RH5/CD3 (noté FcRH5.TDB dans les figures qui suivent) Ces souris ont été inoculées avec des cellules MOLP-2, puis elles ont été séparées en 2 groupes après le développement des tumeurs. Chacun des groupes a reçu soit des doses de 0,5mg/kg de l'anticorps anti-FcHR5/CD3, soit du véhicule toutes les semaines. Toutes les souris traitées par l'anticorps ont présenté une régression tumorale, indiquant un effet antitumoral de l'anticorps *in vivo* (Figure 16).

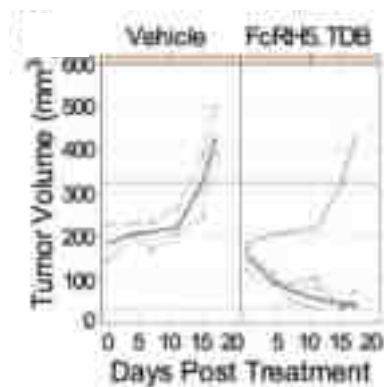


Figure 16 : Effets de l'anticorps anti-FcRH5/CD3 vs le véhicule sur la croissance tumorale chez les souris transplantées de cellules immunitaires humaines. ⁸

Les souris ont été traitées par une dose intraveineuse hebdomadaire de véhicule ou d'anticorps anti-FcRH5/CD3 (0,5 mg/kg). Les volumes tumoraux individuels (en gris), le volume tumoral moyen (ligne bleue en gras pour le groupe traité par le véhicule ; ligne noire en gras pour le groupe traité par le TDB.FcRH5) et la moyenne du groupe témoin (ligne bleue en pointillés) sont indiqués.

Ces effets ont également été démontrés chez le singe. La déplétion des plasmocytes dans la moelle osseuse a été observée chez les animaux qui ont reçu les doses de 2 et 4 mg/kg du traitement (Figure 17). Une activation et une marginalisation des LT compatibles avec le mécanisme d'action de l'anticorps, une déplétion complète des LB dans la rate et la moelle osseuse pour toutes les

doses, ainsi qu'une déplétion dose-dépendante des LB dans les nœuds lymphatiques ont également été observées.

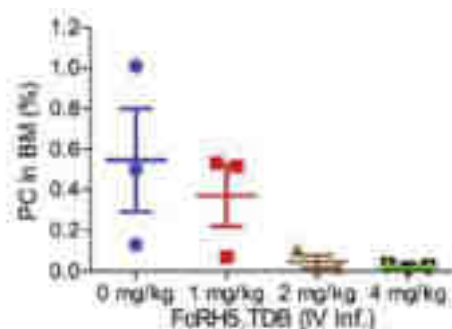


Figure 17 : Effets de l'anticorps anti-FcRH5/CD3 sur la déplétion des plasmocytes (PC) dans la moelle osseuse (BM) des singes ⁸

Concernant la sécurité d'emploi, l'anticorps anti-FcRH5/CD3 a induit une libération légère à modérée de cytokines après l'administration des doses, mais aucun SRC n'a été observé pour les doses supposées suffisantes pour avoir la déplétion complète des plasmocytes et des LB, et à des doses ≤ 4 mg/kg. Aucune neurotoxicité n'a non plus été détectée.

Ces résultats viennent donc confirmer le potentiel thérapeutique d'un anticorps bispécifique engageant les LT, ayant pour cible le FcRH5. Par la suite, cela a motivé le développement d'anticorps bispécifique avec ce mécanisme d'action, notamment le **cevostamab**.

3.3.3. Structure et mécanisme d'action du cevostamab

Le **cevostamab** est un anticorps bispécifique humanisé, engageant les LT, d'isotype IgG1 produit selon la technologie « knob-into-hole » (KiH). Il est composé d'un demi-anticorps anti-FcRH5 et un demi-anticorps anti-CD3, hétérodimérisés par des modifications « knob » et « hole » dans la région CH3 du Fc (voir p.2). Ainsi, une des régions variables (*fragment antigen binding, Fab*) de l'anticorps lie le CD3, et l'autre lie le FcRH5 exprimé sur les plasmocytes tumoraux, les plasmocytes normaux et les LB (**Figure 18**).

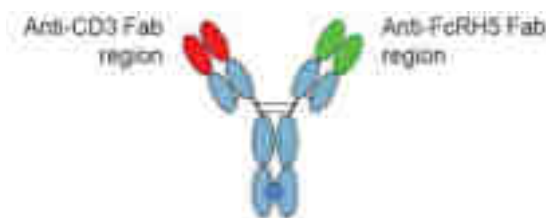


Figure 18 : Structure du cevostamab ⁹

⁹ Extrait de 2020 American Society of Hematology's 62nd Annual Meeting Roche Analyst Audio Webcast [57]

Le cevostamab est un **agoniste conditionnel** : l'activation des LT et la destruction des cellules cibles ne sont observées que lorsqu'il y a une liaison simultanée au CD3 des LT et au FcHR5 des cellules myélomateuses. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le mécanisme qui conduit à l'activation des LT par le cevostamab présente des similitudes avec le mécanisme d'activation des LT suite à la reconnaissance d'un antigène présenté par le CMH au TCR [56]. Ce mécanisme entraîne une libération transitoire des cytokines (IFN γ et IL-2 par exemple), une prolifération des LT et la libération de perforine et de granzymes, enzymes entraînant l'apoptose des cellules cibles (**Figure 19**).

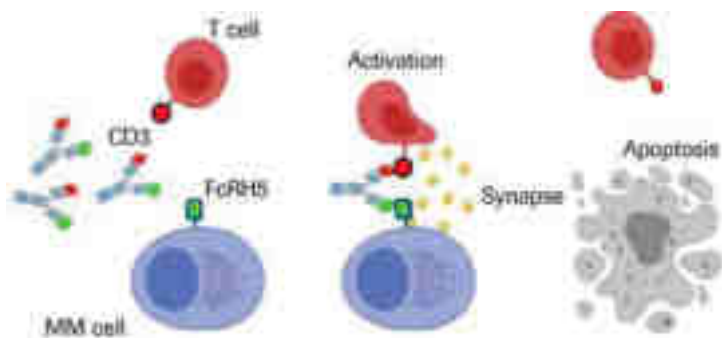


Figure 19 : Mécanisme d'action du cevostamab ⁹

3.3.4. Le cevostamab est plus sûr et efficace avec une double escalade de dose dans le myélome en rechute ou réfractaire prétraité : une étude de phase I

Pour démontrer sa **sécurité d'emploi** chez l'homme, une **étude d'escalade de doses** du **cevostamab** en monothérapie est en cours. Il s'agit d'une **étude de phase I** multicentrique en ouvert [58].

Cette étude inclut des patients :

- Présentant un MM en rechute ou réfractaire, pour lesquels aucune thérapie n'est appropriée ou disponible,
- Ayant une maladie mesurable par des résultats de tests de laboratoires,
- Dont l'espérance de vie doit être d'au moins 12 semaines,
- Et avec un statut ECOG de 0 ou 1 (*voir p.13*).

Les EI de traitements anticancéreux antérieurs doivent être résolus. Les femmes en âge de procréer doivent rester abstinentes ou utiliser des méthodes contraceptives fiables et elles ne doivent pas allaiter pendant la période de traitement et 5 mois après la dernière administration des traitements de l'étude. Les hommes doivent également s'abstenir de tout rapport sexuel ou utiliser un préservatif pendant la période de traitement, et ils doivent s'abstenir de don de sperme pendant au moins 2 mois après la dernière dose de tocilizumab (si utilisation du tocilizumab lors d'un SRC il

y a eu). Ces critères d'exclusion ont été mis en place afin de mitiger le risque de reprotoxicité que peuvent présenter les traitements utilisés dans cette étude.

Le cevostamab est administré par voie IV en 17 cycles de 21 jours. Pour réduire le risque de SRC et de réactions liées à la perfusion, des augmentations progressives de doses sont faites au cycle 1. Les administrations de cevostamab sont précédées d'une prémédication par corticostéroïdes, paracétamol et diphenhydramine (un antihistaminique) à tous les cycles. Les patients éligibles sont répartis en différentes cohortes (**Figure 20**) :

- Des cohortes avec une simple escalade de dose
 - o Le premier palier de dose est administré au C1J1 (jour 1 du cycle 1) et la dose cible est administrée au C1J8. Par la suite, c'est cette dose cible qui est administrée au J1 de chaque cycle.
- Des cohortes avec une double escalade de dose
 - o Au cycle 1, les patients reçoivent 2 paliers de doses et une dose cible. Les paliers de doses sont au C1J1 et C1J8. La dose cible est administrée au C1J15. Puis, cette dose cible est administrée au J1 de chaque cycle.

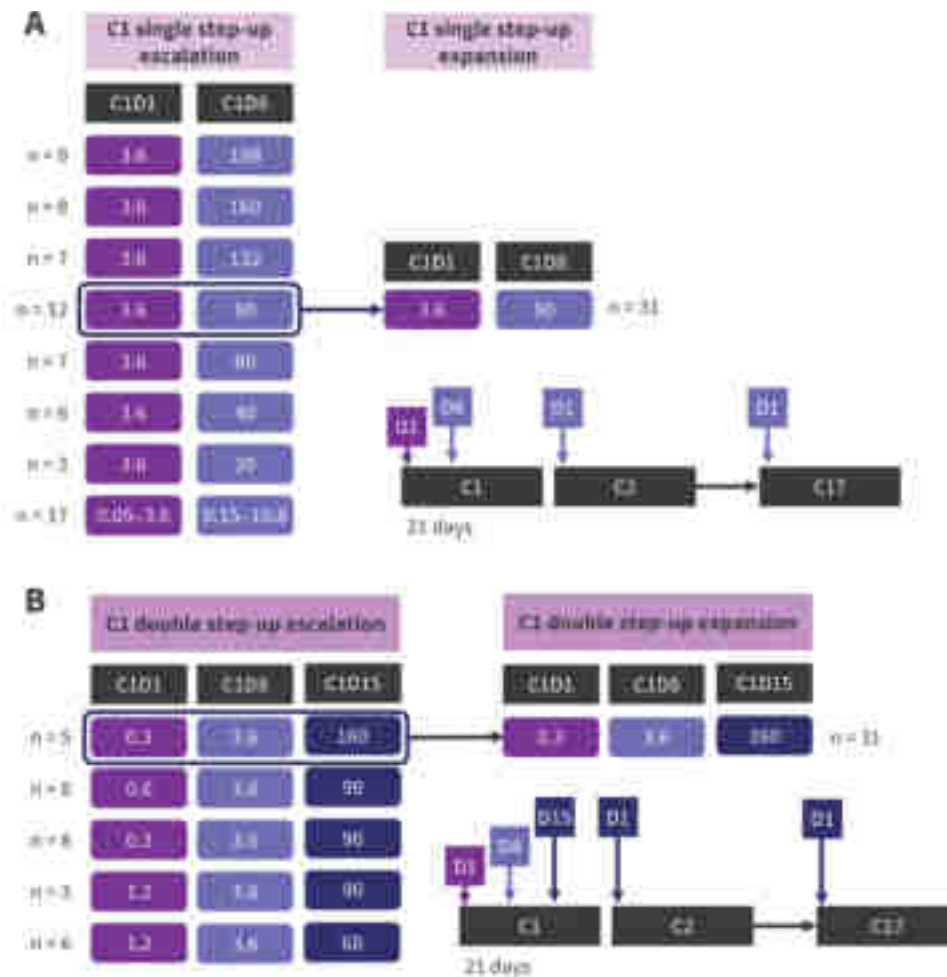


Figure 20 : Schémas d'administration du cevostamab en simple escalade de dose (A) et en double escalade de dose (B)¹⁰

Le critère principal d'évaluation dans cette étude était le pourcentage de patients présentant des EI. Les EI étaient répertoriés selon la CTCAE (voir p.14), sauf les SRC qui ont été gradés selon la classification consensuelle des SRC de l'American Society of Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).

Lors du 63^{ème} congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH) des résultats d'analyses intermédiaires ont été présentés. Ainsi, 99,4% des patients ont présenté au moins un EI, dont 32,9% de grade 3 et 28,6% de grade 4 [60]. Les EI les plus fréquents étaient la neutropénie, l'anémie, la thrombocytopenie, la lymphopénie et les infections. 3,7% de ces EI ont conduit à un décès dont un pour cause de HLH, attribuable au cevostamab.

Pour la majorité (70% des patients), le SRC est apparu au C1, 24h après l'administration du traitement. Le SRC a été traité uniquement par tocilizumab pour 37,3% de ces patients, 21% n'ont

¹⁰ Adapté de Trudel, et al. « Cevostamab monotherapy continues to show clinically meaningful activity and manageable safety in patients with heavily pre-treated relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): updated results from an ongoing phase I study” Oral abstract #157. 63rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; Dec 11, 2021; Atlanta, US. [59]

reçu que des corticostéroïdes et 20% ont été traités par les 2 agents. Le SRC s'est résolu en 48h dans 85% des cas. Des syndromes de neurotoxicité associée aux cellules immunes effectrices (*immune effector cell-associated syndrome, ICANS*) ont également été observés. En termes de sévérité, les grades de ces évènements sont présentés en **Figure 21**. L'incidence des SRC diffère entre les cohortes. Dans les cohortes avec une simple escalade de dose, 88,4% des patients ont présenté un SRC, contre 79,5% seulement dans les cohortes avec une double escalade de dose (**Figure 22**).

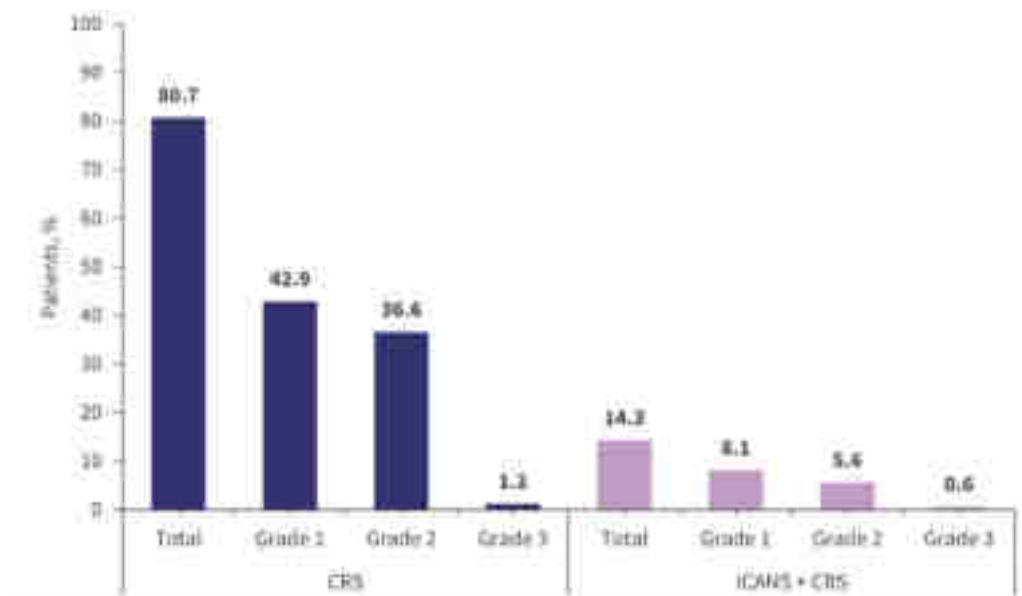


Figure 21 : Patients ayant présenté un SRC (CRS) et un ICANS après l'administration de cevostamab ¹⁰

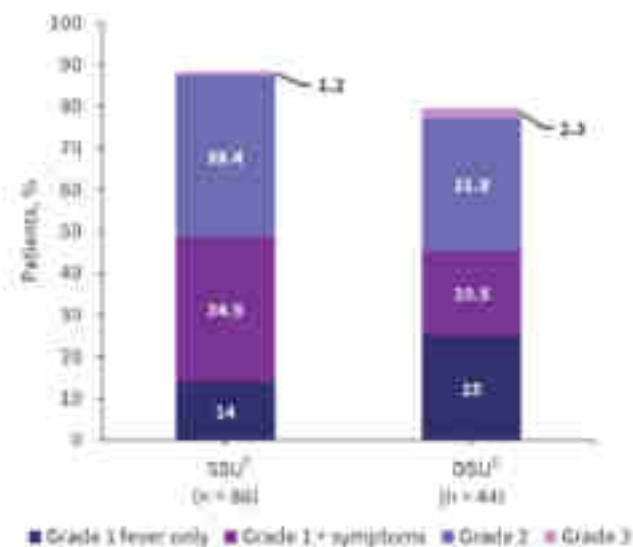


Figure 22 : Incidence du SRC dans les cohortes à simple et double escalade de dose ¹⁰

SSU : single step-up dose : simple escalade de dose : 3,6 puis dose cible (10,8- 198mg)
 DSU : double step-up : double escalade de dose : 0,3/3,6 puis dose cible (60-160mg)

En terme d'**efficacité**, il a été démontré que le **taux de réponse globale (overall response rate, ORR)**, défini comme la proportion de patients ayant présenté une réponse complète ou partielle au traitement de l'étude sur une période donnée [61], est augmenté en fonction de la dose cible. Dans les cohortes en simple escalade de dose (3,6/90mg), l'ORR est de 29% tandis qu'il est de 54,8% dans les cohortes en double escalade de dose (0,3/3,6/160 mg).

En résumé, la double escalade de dose permet à la fois de réduire la fréquence d'apparition des EI et d'administrer des doses plus élevées de cevostamab pour une plus grande efficacité. Au vu de ces résultats préliminaires, il a donc été conclu que le cevostamab pourrait être un traitement bénéfique pour les patients présentant un MM en rechute ou réfractaire, ce qui a conduit à l'expansion de son programme de développement clinique en 2022.

4. Le mosunetuzumab et le glofitamab dans les lymphomes non hodgkiniens

Les **lymphomes non hodgkiniens (LNH)** sont un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une prolifération maligne de cellules lymphoïdes (majoritairement B, et plus rarement T) [62]. Ils peuvent toucher les ganglions lymphatiques et le tissu lymphoïde de n'importe quel organe : on parle alors de lymphome extra-ganglionnaire [63]. Les LNH sont qualifiés d'agressifs ou d'indolents. Les LNH agressifs sont à évolution rapide mais accessibles à un traitement curatif, tandis que les LNH indolents sont à évolution souvent plus lente mais difficilement curables. Les LNH indolents peuvent évoluer vers une forme agressive. En fonction des caractéristiques morphologiques des cellules, des caractéristiques immunologiques et génétiques, ainsi qu'en fonction des caractéristiques cliniques de la maladie, les LNH sont classés selon la classification internationale de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des hémopathies malignes qui définit un grand nombre de LNH ([Annexe 2](#)).

Aux États-Unis, les LNH sont la forme la plus fréquente de cancer [64]. Ils représentent environ 4% de tous les cas de cancers. En 2022, on estimait à 80 470 le nombre de nouveaux cas de LNH (44 120 hommes et 36 350 femmes), et à 20 250 le nombre de décès attribuable au LNH (11 700 hommes et 8 550 femmes). La maladie peut apparaître à tout âge, mais plus de 50% des patients sont diagnostiqués après 65 ans.

4.1. Diagnostic des LNH

La découverte des LNH est souvent fortuite, dans les circonstances :

- d'adénopathie superficielle ou profonde pouvant être responsable d'un syndrome compressif,

- d'une hépatomégalie ou une splénomégalie en dehors d'un contexte connu,
- d'un syndrome inflammatoire biologique inexpliqué (cytopénie, hyperlymphocytose...),
- d'une altération de l'état général : amaigrissement, fièvre, sueur nocturnes profuses
- de manifestations extra-ganglionnaires au niveau d'un site spécifique (gastrique, cutané, cérébral...)

Un hémogramme est réalisé pour rechercher une hyperlymphocytose > 4G/L ou des cellules lymphoïdes atypiques circulantes. En cas d'hyperlymphocytose, un frottis sanguin permet d'orienter le diagnostic. Il sera suivi d'un immunophénotypage pour rechercher certains lymphomes avec dissémination sanguine.

La confirmation du diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une biopsie du site atteint. Une deuxième lecture par un pathologiste spécialisé dans les lymphomes doit être envisagée, pour éviter les imprécisions diagnostiques posés par la grande diversité des lymphomes, et la conclusion doit se référer à la classification internationale de l'OMS ([Annexe 2](#)).

Afin d'évaluer le stade de la maladie, un bilan d'extension est ensuite réalisé. Ce bilan se compose d'un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien injecté, d'une biopsie ostéo-médullaire, d'un scanner par tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (¹⁸FDG-TEP / PET scan) et d'une ponction lombaire si nécessaire. L'étendue de la maladie est appréciée selon la classification d'Ann Arbor (**Tableau 2**). L'absence (A) ou la présence (B) de signes généraux comme la fièvre prolongée, les sueurs nocturnes et un amaigrissement notable complète cette classification.

Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire
Stade II	Atteinte de 2 aires ganglionnaires ou plus, du même côté du diaphragme
Stade III	Atteintes ganglionnaires situées de part et d'autre du diaphragme, pouvant être accompagné d'une atteinte splénique (III S)
Stade IV	Localisation diffuse avec une ou plusieurs atteintes extra ganglionnaires (IV E)

Tableau 2 : Classification de Ann Arbor ¹¹

A la suite du diagnostic, des examens complémentaires sont demandés pour établir un bilan pré-thérapeutique. Il s'agit d'évaluer la fonction rénale et hépatique par des analyses biologiques, d'évaluer la fonction cardiaque par une échographie cardiaque et de rechercher un éventuel syndrome de lyse via un ionogramme (K Ca, P, acide urique). Une sérologie virale (hépatite B, C

¹¹ Extrait du dictionnaire médical de l'académie de médecine – version 2022 [65]

et VIH) est également réalisée car de tels antécédents d'infection virale peuvent représenter des facteurs de risques nécessitant une prise en charge spécifique.

4.2. Le traitement standard des LHN

Les options thérapeutiques dépendent du stade de la maladie, de l'état général, de la décision du patient, de l'histologie et de l'agressivité clinique du LNH (LNH agressif ou LNH indolent). En fonction du traitement envisagé, une stérilité transitoire ou définitive peut survenir. Une prévention de la fertilité doit être proposée : une conservation des gamètes et tissus germinaux chez l'homme, et la prise d'un traitement hormonal pour préserver la fonction ovarienne chez la femme.

Les **LNH agressifs** nécessitent l'introduction d'un traitement quel que soit le stade au moment du diagnostic. La prise en charge peut se calquer sur la prise en charge du lymphome diffus à grande cellules (DLBCL, *Diffuse large B cell lymphoma*) qui représente 60% des formes agressives. Le traitement standard est une polychimiothérapie associant cyclophosphamide, doxorubicine (une anthracycline voir p.7 [20]), vincristine (un vinca-alcaloïde voir p.7 [21]) et prednisone (corticoïde) (CHOP), à laquelle s'ajoute du rituximab (anti-CD20, voir ci-dessous) (R-CHOP) dans le cas de lymphomes B. Une évaluation de la réponse est réalisée dès les premiers cycles (examens cliniques et PET scan) afin d'ajuster la thérapeutique et commencer rapidement le protocole de 2^{nde} ligne en cas de non-réponse (**Figure 23**).

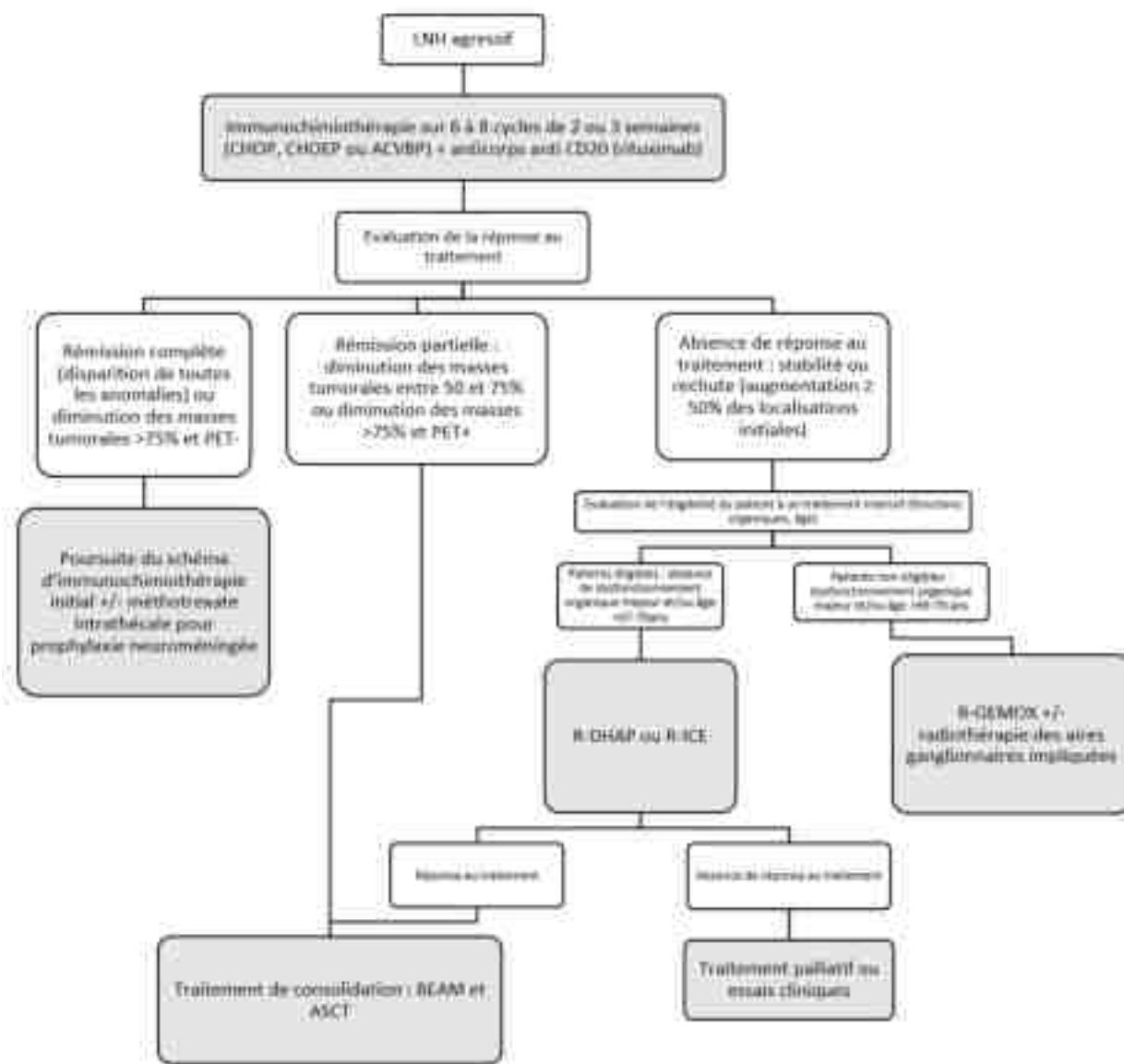


Figure 23 : Traitement du lymphome non hodgkinien agressif¹²

CHOP = cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine + prednisone ; R-CHOP = rituximab + CHOP ; CHOEP = CHOP + etoposide ; ACVBP = doxorubicine + cyclophosphamide + vindésine + bléomycine + prednisone ; R-DHAP = rituximab + cisplatine + cytosine-arabosine + dexaméthasone ; R-ICE = rituximab + ifosfamide + carboplatine + etoposide ; R-GEMOX = rituximab + gentamicine + oxiplatine ; BEAM = carmustine + etoposide + cytosine-arabosine + melphalan

Pour les **LNH indolents**, la prise en charge du lymphome folliculaire, qui représente 80% des formes indolentes, peut être considérée comme le modèle de prise en charge. Le choix thérapeutique est décidé en fonction de la masse tumorale, de l'impact clinique et biologique et de l'état général du patient.

Les patients asymptomatiques relèvent habituellement d'une abstention thérapeutique avec une surveillance de l'évolution de la maladie et de la masse tumorale.

¹² Extrait du VIDAL « Lymphome non hodgkinien ganglionnaire de l'adulte » mis à jour le 17 mai 2022 [66]

Lorsque la masse tumorale est importante, la première ligne de traitement repose sur une immunochimiothérapie associant le rituximab à une polychimiothérapie par cyclophosphamide, vincristine à doses réduites et prednisone (CVP) ou CHOP. Après une rémission, un traitement d'entretien par rituximab est proposé jusqu'à progression de la maladie ou pendant 2 ans maximum. En cas de rechute, un traitement de consolidation par une allogreffe de CSH est à envisager (Figure 24).

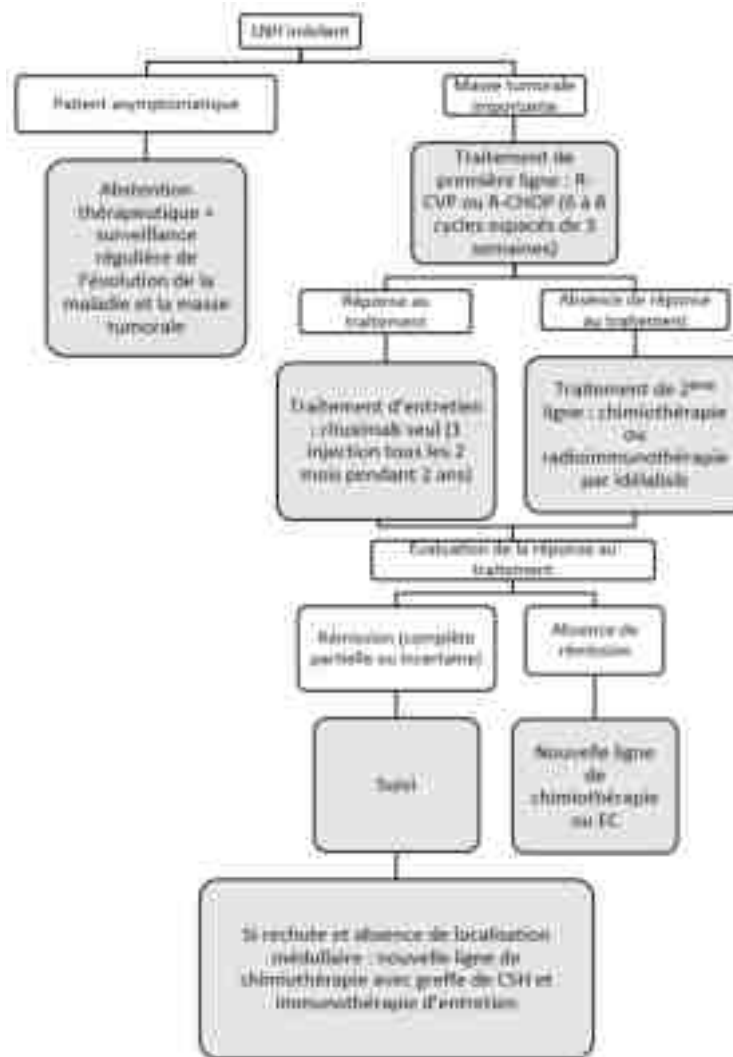


Figure 24: Traitement du lymphome non hodgkinien indolent ¹²

R-CVP = Rituximab + cyclophosphamide + vincristine à faible dose + prednisone
 R-CHOP = Rituximab + cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine + prednisone

Nous voyons donc ici qu'indépendamment de l'hétérogénéité histologique et clinique de la maladie, les patients présentant un LNH sont généralement traités par une chimiothérapie intensive associée au rituximab. Cependant, bien que le rituximab ait conduit à des réponses durables, il persiste des résistances chez certains patients. Dans la majorité des cas une rechute finit par apparaître. De plus, les LNH sont souvent diagnostiqués chez des patients âgés, avec une tolérance assez faible à la chimiothérapie cytotoxique. Cela représente un obstacle au succès du traitement.

Par conséquent, il est toujours nécessaire de développer de nouveaux agents thérapeutiques améliorant davantage l'issue des patients présentant un LNH : des traitements capables de prolonger la survie, tout en offrant une sécurité acceptable.

4.3. Le rationnel du développement d'anticorps bispécifiques engageant les lymphocytes T, dirigés contre le CD20

Le **CD20** est une cible cliniquement validée dans le traitement des malignités à cellules B. Il s'agit d'une protéine membranaire exprimée par les cellules pré-B et les LB matures. Elle n'est pas exprimée par les progéniteurs immatures, ni par les plasmocytes [67]. Cette protéine est exprimée dans la plupart des LNH B.

En 1997, le rituximab fut le premier anticorps monoclonal dirigé contre le CD20 à obtenir une autorisation dans le traitement du lymphome. Il a fondamentalement modifié la prise en charge des LNH en favorisant les approches d'immunothérapies. Ainsi, le CD20 continue d'être une cible intéressante à développer dans la prise en charge du LNH.

A l'instar du blinatumomab, le mécanisme d'action des deux nouveaux anticorps présentés ci-après (**mosunetuzumab** et **glofitamab**) impliquent un engagement des **LT** par le **CD3ε** d'une part, et par le CD20 d'autre part. Le blinatumomab a également démontré des preuves d'activité clinique chez les patients présentant un LNH en rechute ou réfractaire [68], mais en raison de sa taille et de sa structure, son temps de demi-vie est court, ce qui rend son administration assez contraignante (des perfusions continues sur 4 à 8 semaines) [30]. Les structures d'anticorps complets du mosunetuzumab et du glofitamab permettent de pallier cette contrainte. Les schémas posologiques sont plus espacés, similaires à ceux d'autres anticorps monoclonaux et plus compatibles avec le cadre clinique. Toutefois, quelques modifications sont nécessaires pour abroger les fonctions effectrices du Fc (ADCC [voir p. 2], ADCP [voir p.2] ou CDC [voir p. 3]), qui ne sont pas nécessairement recherchées. Le mosunetuzumab et le glofitamab pourraient alors représenter des options thérapeutiques efficaces dans les tumeurs malignes exprimant le CD20.

4.4. Le mosunetuzumab : anticorps anti CD3/CD20 (1 :1)

Le **mosunetuzumab** (Lunsumio ®) est un anticorps en développement dans le traitement du LNH B en rechute ou réfractaire. La FDA lui a accordé une revue prioritaire dans le traitement des lymphomes folliculaires en rechute ou réfractaire, à la suite des résultats de **l'étude de phase I/II** présentée ci-dessous.

4.4.1. Structure et mécanisme d'action du mosunetuzumab

Le **mosunetuzumab** est un **BsAb** dirigé contre le **CD3** d'une part, et contre le **CD20** d'autre part (**Figure 25**).

Comme le cevostamab, le mosunetuzumab est un **agoniste conditionnel** : l'élimination des LB n'est observée que lorsqu'il y a liaison simultanée au CD20 et au CD3. Cet engagement va entraîner une synapse immunologique entre le LB et le LT, entraînant ainsi une activation des LT en fonction de la dose. L'activation des LT se manifeste par une libération transitoire de cytokines (IFN γ , IL-2, IL-6 et IL-13, et TNF α , [*tumor necrosis factor α*]) et une prolifération des LT. Par la suite, la libération de perforine et de granzymes dans la synapse va résulter en une lyse des LB (**Figure 25**).

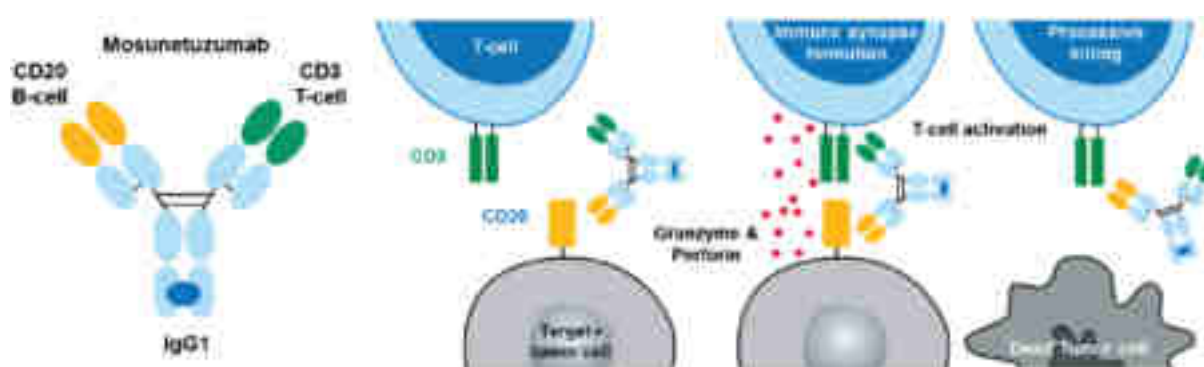


Figure 25 : Structure et mécanisme d'action du mosunetuzumab ¹³

Lors d'études sur l'animal, une déplétion dose dépendante des LB périphériques et dans les tissus lymphoïdes a été observée chez le singe et la souris humanisée double-transgénique exprimant le CD3 ϵ et le CD20. Cette déplétion était accompagnée d'une activation transitoire des LT, et d'un relargage de cytokines.

Ainsi, le mosunetuzumab a été capable de détruire les cellules de la lignée exprimant le CD20, y compris les lignées présentant un faible niveau d'expression de CD20, les cellules primaires de leucémie et les cellules primaires de lymphomes, à la fois *in vivo* et *in vitro*, offrant ainsi un potentiel à contourner la résistance au rituximab.

¹³ Extrait de « Prise en charge des lymphomes de bas grade : actualité 2022 », présenté par Pr Loïc Ysebaert, Service d'hématologie, IUCT, Toulouse, France, 03 juin 2022 [69]

4.4.2. Des réponses complètes durables chez les patients atteints de lymphome B en rechute ou réfractaire : une étude de première administration chez l'Homme du mosunetuzumab en monothérapie dans le lymphome non hodgkinien

L'étude de **première administration à l'Homme** du mosunetuzumab est en cours à ce jour. Il s'agit d'une étude multicentrique, en ouvert, évaluant la sécurité, l'efficacité (et la pharmacocinétique) du mosunetuzumab en monothérapie (ou en association avec l'atezolizumab, un anticorps anti PD-L1 (*voir ci-dessous*) [70]) chez les patients présentant un LNH en rechute ou réfractaire (et chez les patients présentant une leucémie lymphoïde chronique [LLC]) [71].

Cette étude recrute des patients :

- Présentant un LNH histologiquement confirmé, supposés exprimer le CD20, en rechute ou réfractaire à au moins un traitement antérieur, et pour lequel il n'existe pas de traitement susceptible d'améliorer la survie.
- Ayant des fonctions hépatique, hématologique et rénale appropriées (compatibles avec l'utilisation des traitements de l'étude).
- Ayant un statut de performance ECOG de 0 ou 1 (*voir p.13*).

Les patients sont répartis en plusieurs groupes qui évaluent respectivement le mosunetuzumab administré par voie IV ou par voie sous-cutanée (SC) selon schéma posologique fixe ou progressif, en monothérapie ou en association avec l'atezolizumab. Des cohortes différentes ont également été définies en fonction des différents types histologiques de LNH (notamment lymphome folliculaire et lymphome B diffus à grandes cellules [DLBCL, *Diffuse large B cell lymphoma*]), ainsi que pour les patients présentant une LLC. Les résultats présentés ici sont uniquement ceux de la phase d'escalade de dose mosunetuzumab en monothérapie chez les patients présentant un LNH B (groupes A et B) [72], [73].

Dans le groupe A, le mosunetuzumab est administré selon un schéma de dose fixe administré par voie IV à chaque J1 d'un cycle de 21 jours (0,005mg à 2,8 mg selon les cohortes). Dans le groupe B, il est administré selon un schéma posologique progressif par voie IV, avec des paliers de doses aux J1 et J8 du cycle 1 avant d'atteindre la dose cible au C1J15, puis aux J1 des cycles de 21 jours suivants (0,4/1,0/2,8 à 1,0/2,0/0,60mg selon les cohortes).

Les objectifs principaux de cette phase d'escalade de dose étaient d'évaluer la **sécurité d'emploi** du mosunetuzumab en se basant entre autres sur l'incidence des EI - rapportés selon la CTCAE v4.0 (*voir p.14*), et sur la **dose maximale tolérée** (*maximum tolerated dose, MTD*) définie comme la dose la plus élevée d'un traitement qui ne provoque pas d'effets indésirables inacceptables [74].

A la *clinical cut off date* (CCOD) du 21 janvier 2021, le groupe A a inclus 33 patients répartis dans 8 différentes cohortes de doses fixes. Le groupe B a inclus 197 patients répartis dans 18 cohortes d'escalade de doses différentes.

La MTD n'a été dépassée dans aucun des schémas posologiques des deux groupes.

97% des patients du groupe A et 99% du groupe B ont présenté au moins un EI. La majorité des EI (53,7%) sont apparus assez tôt dans les 21 premiers jours de traitement. Peu d'EI ont conduit à une interruption du traitement : 7 patients (3,6%) dans le groupe B, et 1 (3%) patient du groupe A. Des décès, sans lien avec la progression de la maladie ont été observés dans les deux groupes : 1 (3%) dans le groupe A et 3 (1,5%) dans le groupe B (**Tableau 3**). En comparant les 2 groupes, les résultats suggèrent que le schéma progressif au cycle 1 (groupe B) permet d'augmenter les posologies jusqu'à des doses plus élevées, tout en gardant une sécurité acceptable (**Figure 26**)

nb. de patients (%)	groupe A (n=33)	groupe B (n= 197)
Tout évènement indésirable (EI)	32(97,0)	195(99,0)
EI attribuables au traitement	24(72,7)	146 (74,1)
Évènements indésirables graves (EIG), sauf grade 5 relatif à une progression de la maladie	7(21,2)	69(35,0)
EIG attribuables au traitement	2(6,1)	36(18,3)
EI de grade 5 (décès), sauf grade 5 relatif à une progression de la maladie	1(3,0)	3(1,5)
Tout EI ayant conduit à un arrêt du traitement par mosunetuzumab	1(3,0)	11(5,6)
EI attribuables au traitement, ayant conduit à un arrêt du traitement par mosunetuzumab	1(3,0)	7(3,6)

*Tableau 3 : Résumé des évènements indésirables*¹⁴

¹⁴ Adapté et traduit de l'anglais à partir de « Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas » par L. E. Budde *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, déc. 2021 [72], [73]

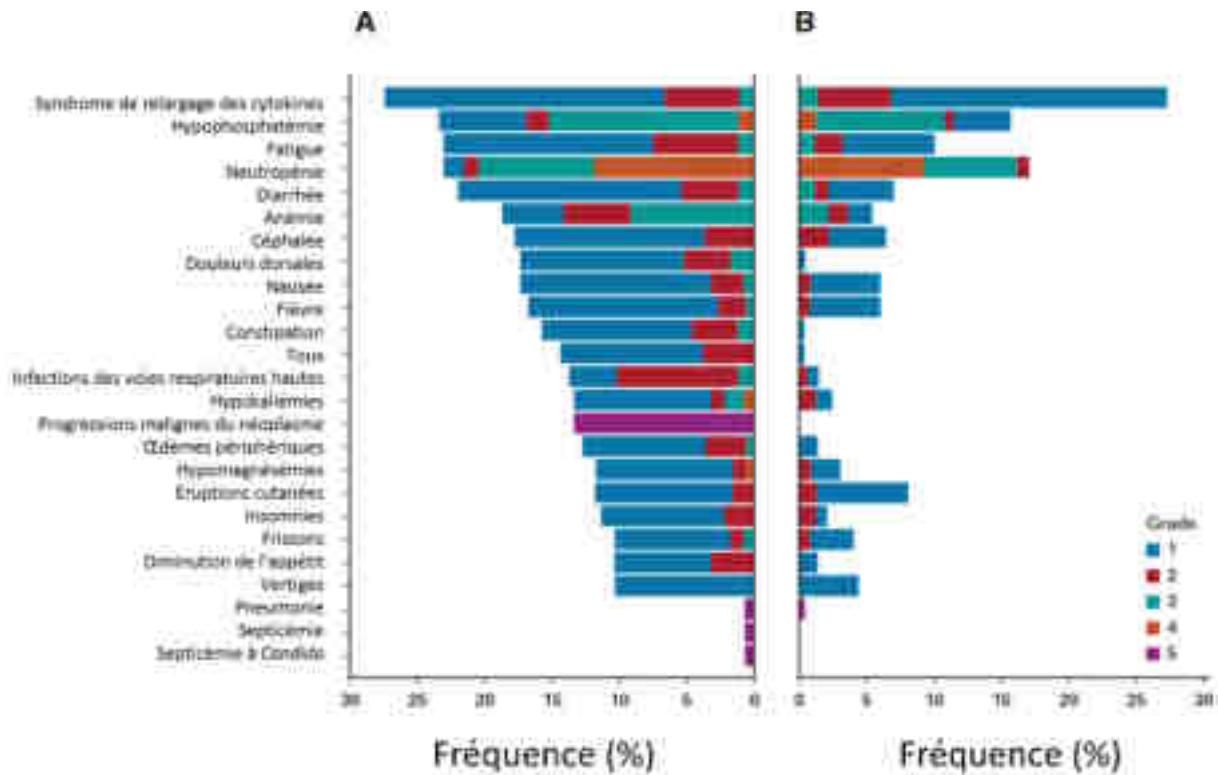


Figure 26 : Evènements indésirables avec une incidence $\geq 10\%$ ou de grade 5 selon les critères CTCAE (groupe A : tous les EI ; groupe B : EI attribuables au mosunetuzumab)¹⁴

Concernant spécifiquement les SRC (EI le plus fréquemment observé), ils sont apparus au cours du premier cycle et ont duré en moyenne 2 jours dans le groupe A. Dans la majorité, il s'agissait de SRC de grade 1 ou 2 (**Tableau 4**). Seuls 7.1% des patients ont présenté un SRC grave ayant conduit à une hospitalisation ou à une prolongation de l'hospitalisation.

Dans le groupe B, 27.4% des patients (54 patients) ont présenté des SRC, le plus souvent après le C1J1 et le C1J15, leur durée médiane était de 2 jours et ils ont tous été résolus. Pour la gestion des SRC, du tocilizumab a été administré à 3 patients, et un patient a requis l'administration d'un vasopresseur.

Nombre de patients (%)	groupe A (n=33)	groupe B (n= 197)
Syndrome de relargage de cytokines (SRC) de tout grade	8 (24,2)	54 (27,4)
Grade 1	3 (9,1)	41 (20,8)
Grade 2	5 (15,2)	11 (5,6)
Grade 3	0	2 (1,0)
Grade 4	0	0

Tableau 4 : Incidence des syndromes de relargage des cytokines¹⁴

Un objectif secondaire de cette phase de l'étude est l'évaluation de l'**efficacité** du mosunetuzumab au travers de son activité antitumorale. Des évaluations tumorales ont été réalisées à la sélection, 3 mois après la première administration de mosunetuzumab, puis tous les 3 mois.

Dans le groupe A, les premières réponses complètes ont été observées à la dose de 1,2mg. Le taux de réponse complète était de 15,2%.

Parmi les 129 patients du groupes B présentant un **LHN agressif**, l'ORR (voir p. 29) était de 34,9% et le taux de réponse complète de 7,6%. La durée médiane de réponse était de 7,6 mois pour tous les patients répondeurs, et de 22,8 mois pour les patients présentant une réponse complète.

Concernant les patients du groupe B présentant un **LNH indolent**, l'ORR était de 66,2% et le taux de réponse complète de 48,5%. La durée médiane de réponse était de 16,8 mois pour la totalité des patients répondeurs, et de 20,4 mois pour ceux présentant une réponse complète (**Tableau 5**).

Meilleure réponse objective	Groupe A (n=33)	Groupe B LNH agressif (n=129)	Groupe B LNH indolent (n=68)
Taux de réponse global (ORR), nb (%)	6 (18,2)	45 (34,9)	45 (66,2)
Réponse complète, nb (%)	5 (15,2)	25 (19,4)	33 (48,5)
Réponse partielle, nb (%)	1 (3,0)	20 (15,5)	12 (17,6)
Maladie stable, nb (%)	6 (18,2)	9 (7,0)	13 (19,1)
Maladie progressive, nb (%)	20 (60,6)	70 (54,3)	9 (13,2)

Tableau 5 : Résumé de l'efficacité du mosunetuzumab sur le groupe A et le groupe B ¹⁴

Ces résultats préliminaires ont donc conclu que le profil de sécurité du mosunetuzumab est gérable lorsqu'il est administré en palier de dose et des réponses durables ont été démontrées chez les patients présentant un LNH B agressif ou indolent en rechute ou réfractaire, ce qui présume une balance bénéfique risque favorable pour cet anticorps.

4.5. Le glofitamab: anticorps anti CD3/CD20 (2 :1)

Sur un mécanisme d'action similaire à celui du mosunetuzumab (agoniste conditionnel dirigé contre le CD3 et le CD20), le **glofitamab** (Columvi ®) est un nouvel anticorps qui a obtenu la désignation orpheline (voir p. 21) pour le traitement du lymphome B à grande cellules (*Diffuse large B cell lymphoma*, DLBCL) en 2021 en Europe ; et pour le traitement du lymphome du manteau en 2022 en Europe et aux Etats Unis [75].

4.5.1. Structure et mécanisme d'action du glofitamab

Le glofitamab est un BsAb engageant les LT basé sur un format « 2 :1 », constitué de 2 Fab (*voir p.2*) qui lient le **CD20** de manière bivalente d'une part (forte affinité pour le CD20) et d'un Fab qui lie la chaîne **CD3ε** des LT d'autre part (*voir p.5*). L'un des Fab CD20 est directement fusionné, tête bêche, au Fab anti- CD3ε. Des mutations « PG LALA » ont été introduites dans la région Fc de l'anticorps. [76], [77] (**Figure 27**). Ces mutations correspondent à des substitutions L234A/L235A adjacent à la substitution P239G [78]. L'introduction de ces substitutions n'affecte pas la stabilité du Fc mais abolit les interactions avec le FcγR et la protéine C1q du complément. Les fonctions effectrices non souhaitées du Fc ADCC [*voir p. 2*], ADCP [*voir p.2*] CDC [*voir p. 3*]) sont ainsi abrogées, ce qui permet de diminuer les effets indésirables, tout en prolongeant la demi-vie de l'anticorps.

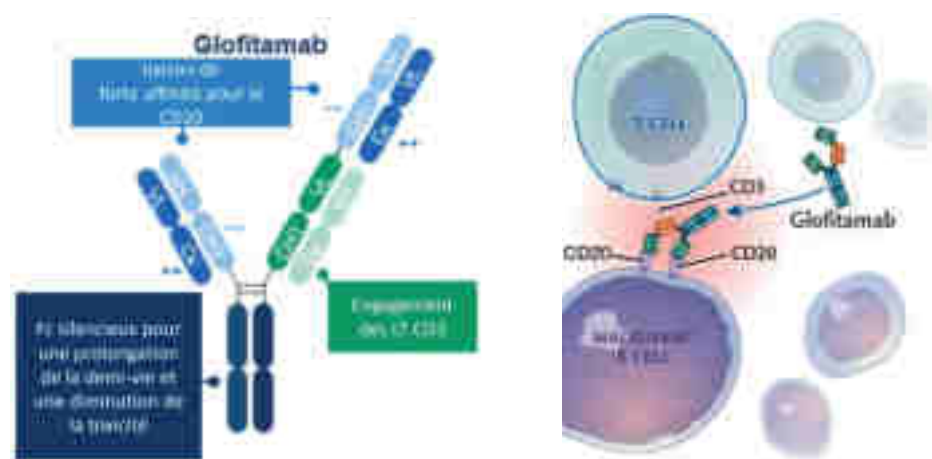


Figure 27 : Structure, caractéristiques et mécanisme d'action du glofitamab^{15 16}

4.5.1.1. Le format 2:1 pour une activité biologique supérieure par rapport au format 1:1

Afin de comparer l'activité biologique du format 2 :1 au 1 :1, trois variants structurels d'anticorps bispécifiques engageant les LT ont été étudiés : un anticorps au format 2:1 (le 2 :1 CD20.TCB) et des anticorps au format 1 :1, dont un anticorps à simple bras avec les Fab fusionnés de manière tête-bêche (1 :1 OA CD20-TCB) et un anticorps apparenté aux IgG ou IgG-like (1 :1 IgG CD20-TCB). Les structures de ces anticorps sont représentées en **Figure 28**

¹⁵ Reproduit et traduit de l'anglais à partir de "Immunotherapy of Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma With T Cell-Redirected Bispecific Antibodies", présenté au 18eme International Ultmann Chicago lymphoma symposium (30 avril et 1^{er} mai 2021) [77]

¹⁶ Extrait de « Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse large B-cell Lymphoma » par Dickinson MJ et al. [79], [80]

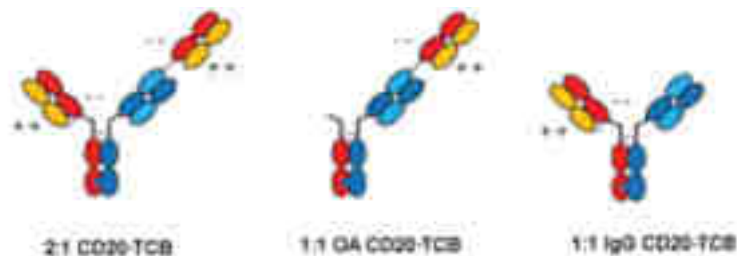


Figure 28 : Structure des anticorps 2:1 CD20-TCB , 1:1 OA CD20-TCB et 1:1 IgG CD20-TCB

Par des expériences de lyse tumorales sur des lignées cellulaires avec des niveaux d'expression du CD20 différents (lignées Toledo, U2932 et Z-138) (**Figure 29**), il a été observé que la concentration efficace 50 (CE₅₀) (définie comme la concentration entrainant 50% de l'effet maximum [81]) du 2:1 CD20-TCB est inférieure à celle du 1:1 OA TCB-CD200, elle-même inférieure à celle du 1:1 IgG CD20-TCB (**Tableau 6**).

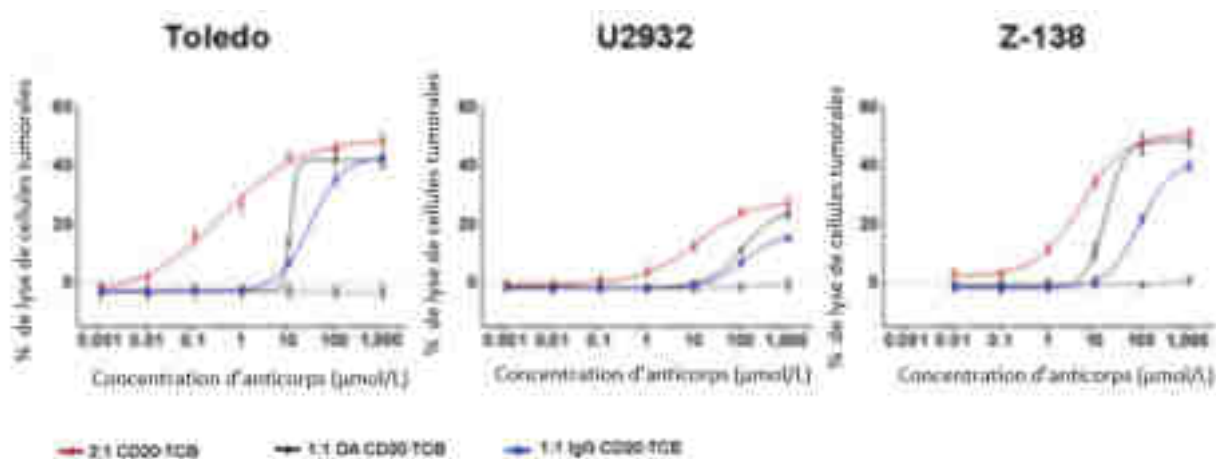


Figure 29 : Lyse des cellules tumorales médiée par 2:1 CD20-TCB, 1:1 IgG CD20-TCB, et 1:1 OA CD20-TCB, mesurées selon la libération de LDH (lactate déshydrogénase) après 20 à 24 heures d'incubation de cellules mononucléées périphériques humaines (PBMCs) de donneurs sains avec des cibles tumorales et des concentrations d'anticorps indiquées¹⁷.

	Toledo	U2932	Z-138
Niveau d'expression du CD20	4000	15000	116000
CE₅₀ pour la lyse tumorale (pM)			
2:1 CD20-TCB	0.4	7.2	4.0
1:1 OA CD20-TCB	13.8	94.7	19.5
1:1 IgG CD20-TCB	39.6	101.7	66.9

Tableau 6 : Valeurs de CE₅₀ par la lyse tumorale par lignée cellulaire et par anticorps¹⁷

¹⁷ Extrait de « CD20-TCB with Obinutuzumab Pretreatment as Next-Generation Treatment of Hematologic Malignancies » par Bacac et al. [76]

Ces résultats indiquent un avantage de la proximité spatiale des 2 Fab par rapport à leur séparation de part et d'autre de la région charnière de l'anticorps et viennent confirmer que le format 2:1 a une activité biologique supérieure aux anticorps de formats 1:1, d'où le développement de ce format d'anticorps.

4.5.2. Rationnel du prétraitement par obinutuzumab avant les administrations de glofitamab

Tous les schémas d'administration de glofitamab sont précédés d'un **prétraitement** par **obinutuzumab** (Gazyva®) avant la première administration de glofitamab. L'obinutuzumab est un anticorps anti-CD20 qui cible le CD20 présent sur les LB sains et cancéreux. L'objectif du prétraitement par un tel anticorps est de diminuer le risque de SRC en partant de l'hypothèse qu'en déplétant préalablement le LB périphériques avant l'administration du glofitamab, on réduirait l'activation des LT dans le sang périphérique et dans les autres tissus normaux [76]. En effet, il a été démontré lors d'expériences réalisées sur des souris ayant reçu une greffe de cellules cancéreuses de la lignée WSU-DLCL2 (des cellules de lymphome), que l'obinutuzumab permettait de réduire la libération de cytokines avant l'administration du glofitamab. Ces souris ont été traitées par :

- soit une injection IV unique de 10mg/kg d'obinutuzumab 7 jours avant la première injection de glofitamab (*Gazyva pretreatment*, Gpt), suivi d'administrations de 0.5mg/kg de glofitamab une fois par semaine ;
- soit uniquement des administrations de 0.5mg/kg de glofitamab une fois par semaine.

L'analyse par cytométrie en flux du sang périphérique des souris a démontré que les deux schémas de traitement ont conduit à une déplétion comparable des LB dans le sang périphérique. Cependant, une différence significative a été observée concernant la numération de LT. Le glofitamab en monothérapie induit une grande déplétion transitoire des LT périphériques 24h après la première administration. Cette diminution n'est pas observée dans le groupe prétraité par obinutuzumab (**Figure 30**).

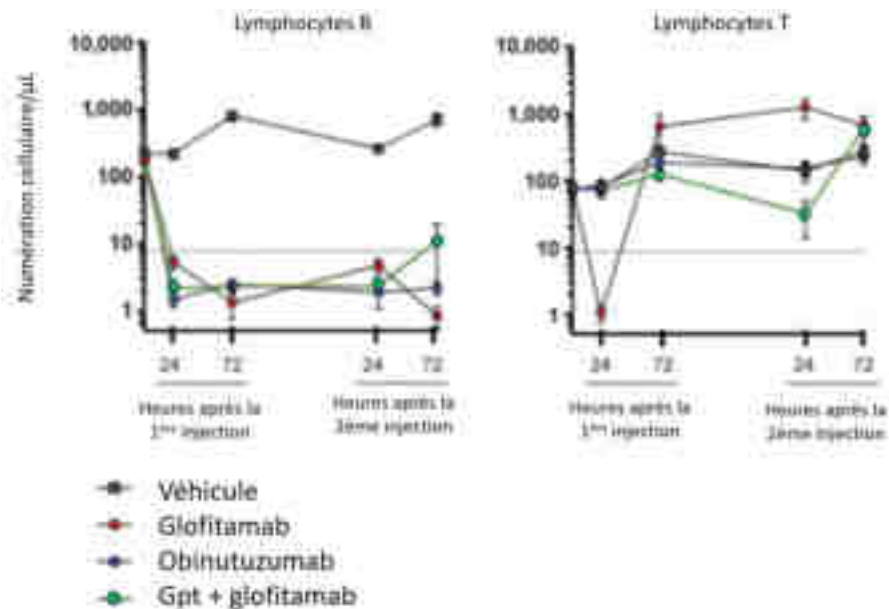


Figure 30 : Effets des différents schémas de traitements sur la numération de LB et de LT périphériques¹⁸

Analyse par cytométrie en flux des LB CD19+ et des LT CD3+ dans le sang périphérique de souris HSC-NSG porteuses de tumeurs WSU-DLCL2 traitées par véhicule ou par glofitamab, 24 et 72 heures après la première et la deuxième injection du traitement.

Concernant la libération des cytokines, il a été observé que le Gpt réduit significativement le pic de cytokines associée à la première administration de glofitamab. On observe en effet qu'après une première administration de glofitamab sans prétraitement (2^{ème} encadré à gauche sur la **Figure 31**, le niveau de cytokine libéré dans le sang périphérique est très élevé. Le niveau de cytokine reste bas après une administration d'obinutuzumab (4^{ème} encadré à gauche). Lorsqu'on administre le glofitamab après ce prétraitement (4^{ème} encadré à droite), on n'observe plus le niveau très élevé de cytokines libérés dans le sang périphérique.

¹⁸ Traduit de l'anglais à partir de « CD20-TCB with Obinutuzumab Pretreatment as Next-Generation Treatment of Hematologic Malignancies » par Bacac et al. – 2018 [76]

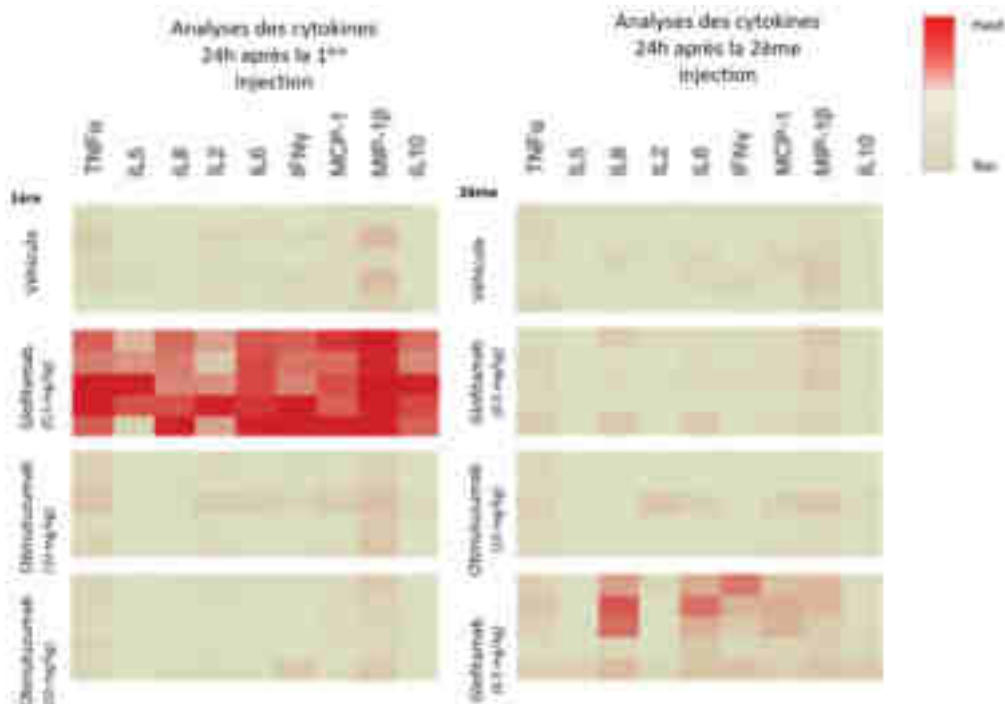


Figure 31 : Niveaux de cytokines libérées dans le sang périphérique 24 heures après le premier et le second traitement (véhicule, glofitamab seul, obinutuzumab seul, Gpt et glofitamab).¹⁸

Ces deux expériences (**Figure 30** et **Figure 31**) confirment donc que le Gpt permet une déplétion des LB périphériques et empêche la libération de cytokines médiée par les LT associée à la première administration de glofitamab.

Par la suite, le Gpt a été comparé à une approche d'augmentation de doses par palier. Les augmentations de doses de glofitamab étudiées correspondaient aux paliers ci-dessous avec un délai de 7 jours entre les deux doses.

- 0,015mg/kg puis 0,5mg/kg
- 0,05 mg/kg puis 0,5mg/kg
- 0,15 mg/kg puis 0,5mg/kg,

Les schémas 0,015 - 0,5mg/kg et 0,05 - 0,5mg/kg de glofitamab ont entraîné un pic de cytokines important lors de la deuxième injection (2 et 3^{èmes} encadrés à droite sur la **Figure 32**). Ce pic n'a pas été observé dans le schéma 0,15- 0,5mg/kg (4^{ème} encadré à droite) ou avec le Gpt (5^{ème} encadré à droite). Mais, le schéma 0,15- 0,5mg/kg a tout de même été associé à un pic de libération de cytokines lors de la première administration (2, 3 et 4^{ème} ligne à gauche). Le Gpt s'avère donc être la meilleure solution pour réduire la libération de cytokines

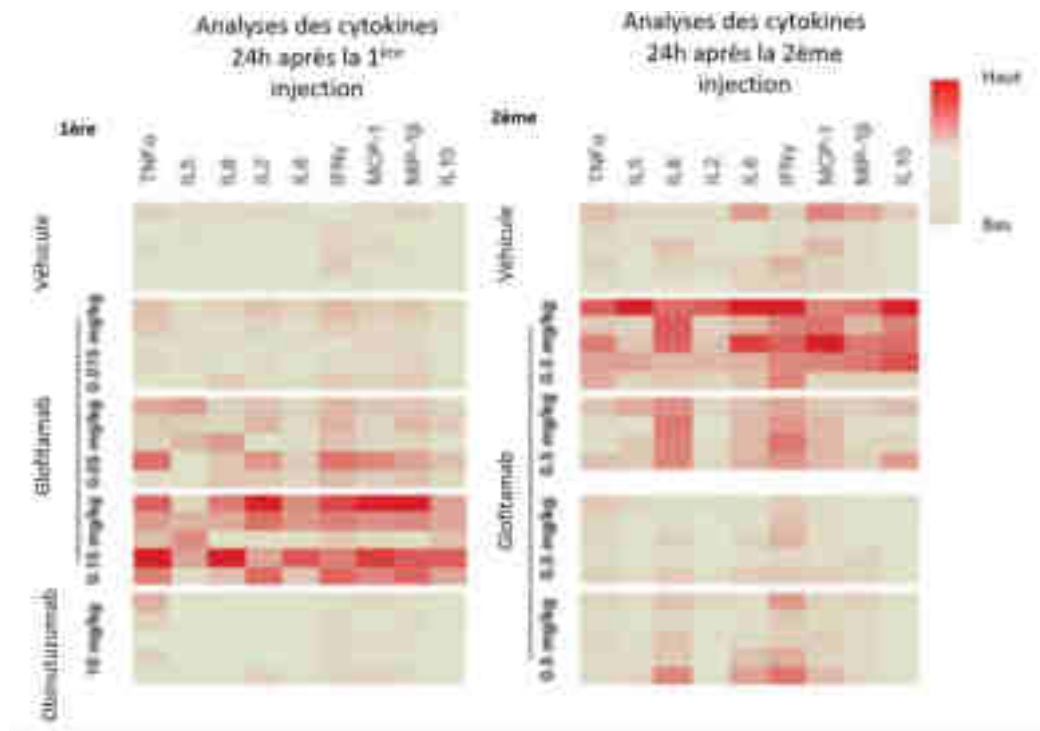


Figure 32 : Niveaux de cytokines libérées dans le sang périphérique 24 heures après le premier et le second traitement (véhicule, glofitamab en dose progressive par palier, Gpt et glofitamab)¹⁸

L'efficacité du glofitamab administré après un Gpt a été comparée à son efficacité lorsqu'elle est administrée seule. Malgré leur liaison à un même épitope, l'association des deux anticorps est compatible. On observe en effet que l'activité antitumorale des deux schémas d'administration est comparable (**Figure 33**).

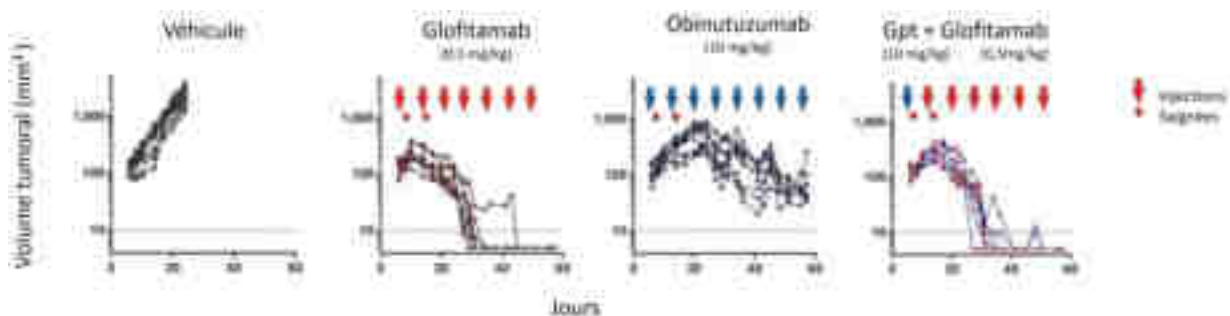


Figure 33 : Effets du prétraitement par obinutuzumab (Gpt) sur l'activation des LT par le glofitamab¹⁸

Activité antitumorale du véhicule, de la monothérapie par glofitamab (0,5 mg/kg IV une fois par semaine), de la monothérapie par obinutuzumab (10 mg/kg IV une fois par semaine) et du prétraitement par obinutuzumab (Gpt, 10 mg/kg en injection unique) suivi de glofitamab (0,5 mg/kg IV une fois par semaine) chez des souris HSC-NSG (des souris humanisées par injection cellules souches hématopoïétiques [HSC] dérivées du sang de cordon ombilical humain à des souris NSG [des souris immunodéficientes]) porteuses de tumeurs WSU-DLCL2. Les flèches indiquent les injections des traitements (flèche rouge : glofitamab ; flèche bleue : obinutuzumab ; nombre d'animaux par groupe $8 < n < 10$).

En définitive, le Gpt est l'approche la plus sûre pour l'administration de glofitamab, sans impacter l'activité antitumorale du traitement.

4.5.3. Des rémissions complètes durables observées dans les lymphomes à cellules B en rechute ou réfractaire.

Les premiers résultats de **l'étude de phase I**, évaluant le glofitamab en monothérapie et en association avec l'obinutuzumab, administré après une dose fixe unique d'obinutuzumab avant le traitement chez des patients présentant un LNH B en rechute ou réfractaire ont été présentés en février 2021[82], [83].

Cette étude concernait des patients présentant :

- une hémopathie maligne confirmée par un examen histologique et susceptible d'exprimer le CD20 ;
- une rechute ou une absence de réponse à au moins un traitement antérieur ;
- ou aucune option thérapeutique disponible susceptible de prolonger la survie (une chimiothérapie standard ou une ASCT par exemple).

Les patients devaient également présenter une maladie mesurable, définie comme la présence d'au moins une lésion > 1,5 cm dans sa plus grande dimension.

Les principaux critères d'exclusion étaient entre autres :

- un précédent traitement par des agents immunothérapeutiques systémiques, dont des radio-immunoconjugués, des conjugués anticorps-médicaments, des immunocytokines et des anticorps dans les 4 semaines ou dans les 5 demi-vies dudit traitement, avant le *Gpt*.
- une ASCT dans les 100 jours précédant de *Gpt* ;

Sept jours avant la première administration de glofitamab, tous les patients ont reçu une dose de 1000 mg d'obinutuzumab. Les différents dosages de glofitamab étaient ensuite administrés en une perfusion en IV pendant 4h pour la première administration, réduit à 2h lorsqu'une administration antérieure s'est déroulée sans complications, selon des cycles de 14 ou 21 jours.

La première partie de l'étude consistait en des cohortes de patients uniques : 3 patients ont ainsi reçu respectivement des doses de 0,005mg, 0,015 mg et 0,045mg de glofitamab. Aucune réponse n'a été observée chez ces patients, et tous sont sortis de l'étude en raison d'une progression de la maladie. Une 3^{ème} partie, incluant des cohortes d'extension de doses était également en cours lors de la publication de ces résultats.

Les résultats présentés ci-dessous sont ceux de la deuxième partie de l'étude, pendant laquelle les patients étaient inclus dans des cohortes de plusieurs patients, en escalade de doses : la première dose de glofitamab administrée était de 0,015mg. L'objectif principal était d'évaluer la sécurité du glofitamab, et de déterminer la dose maximale tolérée (MTD). Les EI étaient évalués selon les

critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [voir p.14]). Ainsi, sur les 171 patients inclus dans cette 2^{ème} partie, 168 ont présenté des EI, au moins 148 ont présenté des **EI** considérés comme attribuables au traitement par glofitamab. L’EI le plus fréquent était le SRC, apparu chez 86 patients (50,3%) (**Figure 34**). L’incidence du SRC augmentait en fonction de la dose. Un SRC a été déclaré chez tous les patients ayant reçu une dose de 25mg de glofitamab au C1J1. La dose de 25mg en première administration a donc été considérée comme dépassant la MTD. L’incidence des SRC diminuait considérablement après la première administration : au cycle 2, seuls 21 patients sur les 60 qui ont reçu le deuxième cycle de traitement (35%) et 8 patients sur les 132 (6,1%) qui ont reçu le traitement au 3^{ème} cycle et au-delà ont présenté un SRC. Des **EIG** ont été rapportés chez patients 100 patients sur les 171 (58.5%), et ces EIG ont été considérés comme attribuables au glofitamab chez 77 patients (44,5%). Ces EIG sont apparus durant le C1. Chez 61 patients (88 EIG), ces EIG étaient dus à un SRC.

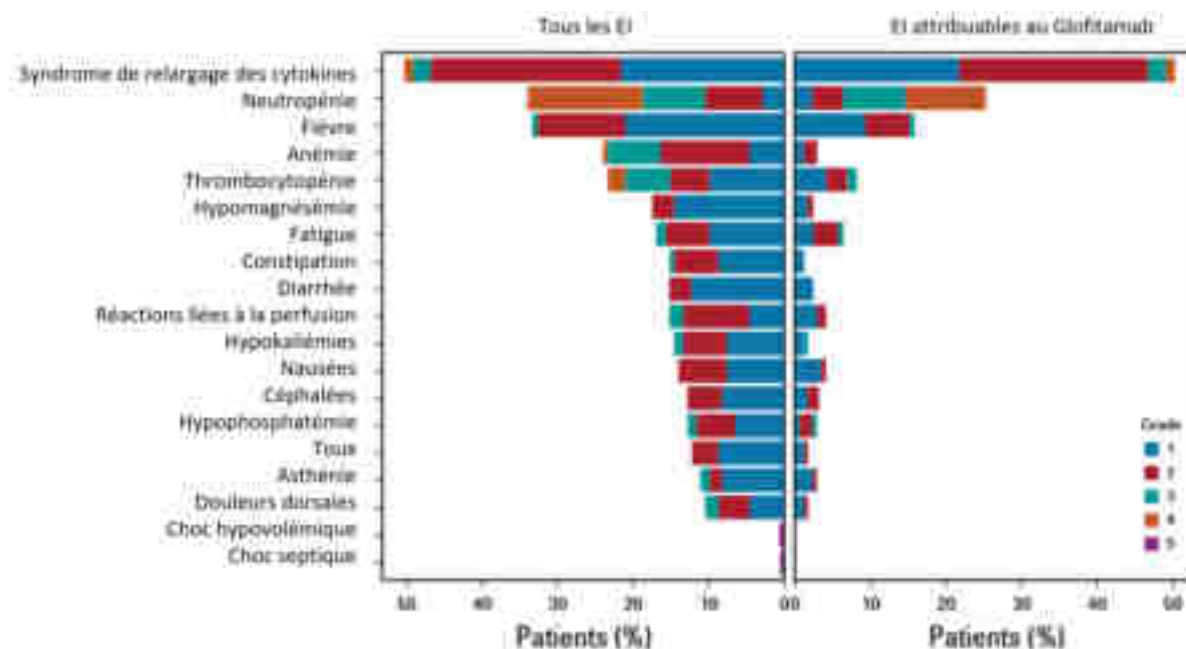


Figure 34 : Événements indésirables avec une incidence $\geq 10\%$ ou avec un grade NCI-CTCAE de 5 en date du 03 août 2020¹⁹

Les objectifs secondaires de l’étude étaient l’évaluation de l’**efficacité** du glofitamab. Les évaluations tumorales ont été faites par PET scan et par tomographie assistée par ordinateur, à la sélection, après 2 et 5 cycles, à la fin du traitement puis tous les 6 mois jusqu’à progression de la maladie. Des activités cliniques ont été observées pour toutes les doses. Ces activités étaient significatives à partir des doses de 0,6mg.

¹⁹ Traduit de l’anglais de « Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial », par Hutchings et al.

Dans la population de patients avec un **LNH B agressif**, l'**ORR** était de 48,0% (61 patients sur 127) et une réponse complète a été observée chez 42 patients sur 127 (33,1%). Chez les patients présentant un LNH B agressif et qui ont reçu une dose de glofitamab > 10mg, l'**ORR** (voir p. 29) était de 60,9% (42 patients sur 69) et le taux de réponses complètes était de 49,3% (34 patients).

Concernant les 44 patients présentant un **lymphome folliculaire** de grade 1-3A (LNH indolent), 31 patients (70,5%) ont présenté une réponse et 21 patients (47,7%) ont présenté une réponse complète (**Tableau 7**).

Réponse	Toute histologie	LNH agressif	Lymphome folliculaire de grade 1-3A (lymphome indolent)
Toutes les cohortes (nombres)	171	127	44
ORR			
Nombres (%)	92 (53,8%)	61 (48,0%)	31 (70,5%)
IC 95%	46 - 61,4	39,1 - 57,1	54,8 - 83,2
Réponses complètes			
Nombres (%)	63 (36,8%)	42 (33,1%)	21 (47,7%)
IC 95%	29,6 - 44,5	25,0 - 42,0	32,5 - 63,3
Réponses partielles			
Nombres. (%)	29 (17,0%)	19 (15,0%)	10 (22,7 %)
IC 95%	11,7 - 23,4	9,3 - 22,4	11,5 - 37,2

Tableau 7 : Résumé des données d'efficacité chez les patients ayant reçu du glofitamab en fonction de l'histologie, en date du 03 août 2020²⁰

La **durée de réponse médiane** dans la population présentant un LNH agressif était de 5,5 mois avec 48,6% des patients (toutes réponses confondues) et 72,8% (réponses complètes) toujours répondeurs à 12 mois.

En résumé, le glofitamab a démontré des réponses complètes fréquentes et durables ainsi qu'un profil de sécurité prédictible et gérable chez les patients présentant un LNH-B (majoritairement les patients avec un LNH agressif), ce qui le compare favorablement aux traitements de troisième ligne existants. Par conséquent, le glofitamab semble bien se prêter aux plans d'évaluation futures. Il fait actuellement l'objet d'évaluations cliniques élargies dans les LNH-B en rechute ou réfractaire et non traités, en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie conventionnelle et de nouveaux agents.

A ce jour, en France, le glofitamab s'est vu octroyer une autorisation d'accès compassionnel (un dispositif d'accès et de prise en charge par l'assurance maladie portant sur les médicaments

²⁰ Extrait, simplifié et traduit de l'anglais de « Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial », par Hutchings et al. [82]

permettant de traiter des patients souffrant de maladies sans traitement approprié, dans une indication thérapeutique donnée sans qu'il ne soit destiné à obtenir une AMM en France [84]) par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), en monothérapie dans le traitement des Lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaires après au moins trois lignes de traitement et chez le patient inéligible à un traitement par Car-T Cells [85].

5. Les perspectives pour les anticorps bispécifiques engageant les LT

Pour conclure sur cette première partie, on peut dire que les anticorps bispécifiques engageant les LT, qui redirigent l'**effet cytotoxique** des LT vers les cellules malignes, représentent à ce jour la plus grande classe d'anticorps bispécifiques dans le traitement des cancers. Pour la plupart, leur développement clinique est motivé par la recherche d'alternatives aux résistances aux traitements existants : ils interviennent dans la prise en charge des pathologies en rechute ou réfractaires, qui sont bien souvent encore des besoins médicaux non satisfaits.

Ainsi, le **blinatumomab** a démontré un profil de sécurité gérable, un meilleur taux de rémission et une durée de survie prolongée par rapport à la chimiothérapie standard dans la prise en charge de la **LAL B Ph1-** de l'adulte en rechute ou réfractaire. C'est à ce jour l'unique BiTE disponible sur le marché.

Les résultats préliminaires des premières études cliniques portant sur le **cevostamab** ont conclu qu'il pourrait être un traitement bénéfique pour les patients présentant un **MM** en rechute ou réfractaire. Son programme de développement clinique est à ce jour en pleine expansion.

Concernant le **mosunetuzumab**, les résultats préliminaires de son étude de première administration à l'Homme ont démontré que son profil de sécurité était gérable et des réponses durables ont été démontrées chez les patients présentant un **LNH B agressif** ou **indolent** en rechute ou réfractaire, ce qui lui présume une balance bénéfice risque favorable. Enfin, le **glofitamab** a également démontré des réponses complètes fréquentes et durables ainsi qu'un profil de sécurité prédictible et gérable chez les patients présentant un **LNH-B** (majoritairement les patients avec un LHN agressif), ce qui le compare favorablement aux traitements de troisième ligne existants. Il fait aujourd'hui l'objet d'évaluations cliniques élargies et a obtenu ses premières autorisations.

Partie 2 : anticorps bispécifiques engageant les NK

1. Généralités sur les anticorps bispécifiques engageant les NK

Les **natural killer (NK)** sont des lymphocytes du système immunitaire inné qui limitent la propagation de plusieurs types d'infections microbiennes et cellules tumorales, évitant ainsi les lésions tissulaires qui en découlent. Les NK sont dépourvus du complexe TCR-CD3. En revanche, ils sont dotés d'un récepteur pour le fragment Fc des Ig (le **CD16 [FcγRIII]**) qui leur permet de se lier à leurs cibles par l'intermédiaire de ces Ig. Leur effet cytotoxique s'exerce par libération de granules contenant des molécules cytotoxiques (perforine et granzymes), comme c'est le cas pour les LT cytotoxiques. L'anticorps fixe l'Ag, puis via le Fc de l'anticorps (*voir p.2*), il existe une interaction avec le FcγRIII des NK, ce qui provoque la libération des molécules cytotoxiques, conduisant ainsi à la lyse cellulaire (**Figure 35**²¹). Une autre stratégie consiste en la redirection de ces effets cytotoxiques des NK vers les cellules malignes.

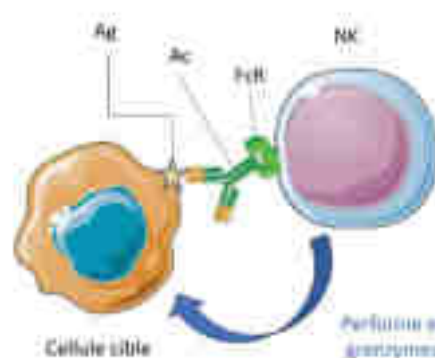


Figure 35 : Mécanisme de cytotoxicité des NK

Les **anticorps bispécifiques engageant les NK** sont des anticorps qui ciblent un antigène tumoral d'une part, et ces récepteurs capables d'activer la fonction cytotoxique des NK tels que le CD16, d'autre part. Dans cette partie, nous verrons l'exemple de l'AFM13 dans le traitement du **lymphome de Hodgkin**.

2. L'AFM13 dans le lymphome de Hodgkin

Le **lymphome de Hodgkin (LH)** est une maladie rare qui implique le système lymphatique. L'OMS en définit 2 grandes classes :

- le lymphome de Hodgkin classique (LHC), caractérisé par une prolifération incontrôlée des LB anormaux appelés cellules de Reed-Sternberg [86], [87] ;
- et le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL) caractérisé par des cellules à prédominance lymphocytaires malignes et l'absence de cellules de Reed-Sternberg.

Le LH la forme de lymphome la plus fréquemment diagnostiqué chez les enfants de plus de 10 ans, les adolescents et les jeunes adultes. Il peut également être diagnostiqué chez les adultes âgés

²¹ Figure personnelle

de plus de 70 ans. Le LH représente environ 15% des cas de lymphomes tout âge confondu[88]. En 2023, le nombre de nouveaux cas de LH dans le monde est estimé à 8 830, et on le nombre de décès est estimé à 900 [89].

L'étiologie de cette pathologie n'est pas clairement connue. Certains facteurs de risque tels que le virus responsable de la mononucléose (EBV, Epstein-Barr virus) ont été rapportés. Des facteurs génétiques peuvent également intervenir.

Le LH se manifeste le plus souvent par des adénopathies, qui peuvent se traduire par des œdèmes, une gêne respiratoire, une toux sèche persistante, une gêne abdominale, des maux de dos ou des ballonnements en fonction de leur localisation [90] . Il existe également d'autres symptômes tels qu'une fièvre persistante, des sueurs nocturnes importantes, une perte de poids inexplicée. Ces symptômes ne sont pas spécifiques d'un LH, c'est la raison pour laquelle le diagnostic est parfois difficile.

2.1. Diagnostic et classification du lymphome de hodgkin

L'évaluation du LH s'organise en trois grandes étapes : le diagnostic, le bilan d'extension et le bilan général pré-thérapeutique.

Le diagnostic repose sur un examen anatomopathologique des cellules d'un échantillon de tissu lymphatique.

Le bilan d'extension a pour objectif de rechercher toutes les localisations de la maladie : en fonction des localisations des foyers de la maladie, l'évolution du LH est divisée en stades, selon la classification d'Ann Harbor (**Tableau 2 p.30**). Le bilan d'extension recherche également les facteurs de risque liés au lymphome. L'avancée des LH est alors classée en 3 groupes [86] :

- Stade précoce favorable : stades I-II sans facteur défavorable
- Stade précoce défavorable : stades I-II avec des facteurs défavorables tels que de larges adénopathies médiastinales, l'implication de multiples régions nodales, des symptômes généraux (fièvres, sueurs nocturnes, perte de poids >10% de la masse corporelle dans les 6 mois suivants le diagnostic, une vitesse de sédimentation érythrocytaire ≥ 50 mm/h) dits symptômes B, en référence à la classification d'Ann Arbor dans laquelle la lettre A indique l'absence de symptômes généraux et B indique leur présence (*voir p. 30*).
- Stade avancé (stade III-IV).

Enfin, un bilan général du patient est réalisé afin de rechercher les autres pathologies éventuellement présentes (cardiaque, pulmonaires...) et un test de grossesse doit être réalisé chez les femmes en âge de procréer, afin d'orienter le choix des traitements.

2.2. Prise en charge thérapeutique du lymphome de Hodgkin classique

Les protocoles de polychimiothérapie les plus utilisés dans le traitement du LH sont l'ABVD (doxorubicine encore appelé adriamycine [une anthracycline *voir p.7*], bléomycine [un agent s'intercalant avec l'ADN, donnant lieu à des ruptures simple ou double brin, une inhibition de sa synthèse et une inhibition de la croissance et de la division cellulaire [91]], vinblastine [une vincalcaloïde *voir p.7* [92]], et dacarbazine [analogue structural de l'amino-5 imidazole-4 carboxamide, un intermédiaire de la biosynthèse des purines, inhibant de la synthèse de l'ADN et la croissance cellulaire [93]) et le BEACOPP (bleomycine, etoposide (inhibiteur de la topoisomérase II [94]) , adriamycine, cyclophosphamide [*voir p.8*], vincristine [*voir p.7*] , procarbazine [un agent alkylant *voir p.8*] et prednisone [corticoïde]) [90]. Le choix du traitement se fait lors des RCP et en fonction du stade de la maladie. Ces traitements, associés ou non à de la radiothérapie, ont démontré des taux de guérison élevés.

Cependant, pour certains patients présentant un LH avancé, la maladie est réfractaire. Le traitement standard pour les LH en rechute ou réfractaire est une chimiothérapie à haute dose, associée ou non à une ASCT, suivi d'un traitement de consolidation par brentuximab vedotin (BV) , un anticorps monoclonal anti-CD30 (*voir ci-dessous*) conjugué à la monométhylauristatine E, un agent anti-microtubule [95].

Grâce à l'amélioration des connaissances sur la biologie de la pathologie, de nouveaux agents plus efficaces et moins toxiques ont été développés, même si des effets indésirables tardifs peuvent apparaître. A ce jour le LH est curable chez la plupart des patients. Cependant, la plupart des patients vont présenter une progression de la maladie pendant ou après le traitement par BV, et seuls quelques patients sont éligibles à l'ASCT. Il reste donc nécessaire de trouver des options thérapeutiques supplémentaires, que ce soit en monothérapie ou en association. La participation des patients à des essais cliniques est par ailleurs encouragée afin d'améliorer davantage la prise en charge du lymphome de Hodgkin [86].

2.3. Le rationnel du développement des anticorps bispécifiques dirigés contre les NK dans le traitement des lymphomes de Hodgkin

2.3.1. Le CD16A

Le **CD16**, aussi connu sous le nom de Fc γ RIII, est une glycoprotéine de 50-70kDa exprimée essentiellement par les NK, les neutrophiles du sang périphérique et par quelques LT. Il s'agit d'un récepteur des Fc des IgG de faible affinité, qui se lie préférentiellement aux IgG1 et IgG3 humaines. La stimulation de CD16 par une liaison d'anticorps anti-CD16 peut inciter le NK à exercer une activité cytotoxique. Ceci est cohérent avec le fait que le CD16 constitue une structure de transduction du signal dans l'ADCC [96] (*voir p.2*). Plus précisément, il existe 2 différentes formes de CD16 : Le CD16A et le CD16B. Le CD16A est un récepteur activateur principalement exprimé sur les cellules NK et les macrophages. Le CD16B est exprimé principalement sur les granulocytes et n'est pas impliqué dans l'élimination des cellules tumorales. Le CD16A peut ainsi représenter une cible intéressante dans l'engagement des NK dans la lyse tumorale [97].

2.3.2. Le CD30

Le **CD30** est une protéine transmembranaire de 120 kDa appartenant à la famille des récepteurs du TNF (TNFR). Il est connu pour être majoritairement exprimé par les cellules de Reed-Sternberg des patients présentant un LHC, mais peu fréquemment par les cellules normales [98]. Il s'agit donc d'une cible thérapeutique idéale dans le LHC.

2.3.3. Développement d'un anticorps bispécifique anti-CD30/CD16 capable d'induire une lyse cellulaire par les NK

Dans des travaux réalisés en 1993 un BsAb a été développé par l'hybridation d'hybridomes provenant de souris HRS-3 et A9 produisant des anticorps dirigés respectivement contre le CD30 et le CD16. Des **essais de cytotoxicité** par relargage de ^{51}Cr ont été réalisés pour évaluer *in vitro* l'effet du surnageant et des anticorps purifiés anti-CD30/CD16. Les cellules effectrices choisies étaient des grands lymphocytes granuleux (*large granular lymphocytes, LGL*) enrichis (20-50% des cellules étaient CD16+) ou des lymphocytes du sang périphériques (PBL, *peripheral blood lymphocytes*) issus de donneurs sains. Les cellules cibles utilisées étaient issues de la lignée L540 (une lignée cellulaire dérivée de cellules de Hodgkin humaine CD30+ résistante).

Un hybridome est un clone cellulaire artificiellement issu de la fusion d'une cellule myélomateuse et d'un LB stimulé par un antigène donné. Dans un premier temps, des souris sont immunisées avec l'antigène d'intérêt. Puis les lymphocytes sont récupérés à partir des rates des souris, et

fusionnées en présence de polyéthylène glycol (PEG) avec une lignée de cellules myélomateuses déficiente en hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT)[99], [100]. La HGPRT est une enzyme intervenant dans le métabolisme des purines. On obtient ainsi :

- Des homocaryons lymphocytes-lymphocytes, c'est-à-dire une cellule avec plusieurs noyaux identiques résultant d'une fusion
- Des homocaryons myélome-myélome
- Des hétérocaryons myélome-lymphocytes, des cellules multinucléées résultant de la fusion des cellules aux noyaux génétiquement différents.

Les hétérocaryons sont ensuite isolés en utilisant un milieu sélectif (HAT : hypoxanthine, aminoptérine, thymidine). Les cellules myélomateuses ne se développent pas dans ce milieu car ils ne peuvent pas synthétiser de l'ADN du fait de leur déficience en HGPRT, et les lymphocytes vont mourir car ils ne peuvent pas se diviser. Les cellules du nouveau clone ainsi obtenu conservent les propriétés des cellules mères, à savoir la sécrétion d'anticorps et la multiplication dans un milieu cellulaire approprié. Cela est permis car les noyaux cellulaires en fusionnant, fusionnent également les séquences de leurs ADN. Le nouveau clone porte alors avec les deux séquences génomiques des cellules mères au sein de son génome.

Les hybridomes sélectionnés sont triés en cellules uniques et incubés en culture où ils vont sécréter l'anticorps qui sera testé pour la reconnaissance de l'antigène d'intérêt.

En fusionnant deux hybridomes produisant des anticorps dirigés contre des antigènes différents par le même procédé (dans notre cas, en fusionnant des cellules HRS-3 HGPRT- avec des cellules A9), on obtient de nouveaux clones hybrides. Sur les 113 clones issus de cette fusion, 17 clones ont réagi à la fois avec les cellules hodgkiniennes L540 CD30+ et les LGL CD16+, indiquant la sécrétion de BsAb anti CD30/CD16. Comme les anticorps parents avaient des chaînes légères différentes (l'un de type κ , et l'autre de type λ [voir p.2]), la présence des deux types de chaînes légères dans le surnageant des clones indique la sécrétion d'un BsAb. Le clone avec la plus grande réactivité et son surnageant ont été sélectionnés pour la suite de l'expérience décrite ci-dessous.

Aux cultures de PBL et L540, ont été ajoutées différentes concentrations :

- d'un mélange des surnageants des lignées cellulaires HRS-3 et A9,
- du surnageant de la lignée hybride d'hybridome HRS-3/A9
- ou des anticorps purifiés issus respectivement de chacune de ces lignées cellulaires.

Des cellules effectrices sans anticorps, ainsi que des anticorps sans cellules effectrices ont servi de contrôles. Le relargage spontané est défini comme le relargage de ^{51}Cr par les cellules cibles en l'absence de cellules effectrices et d'anticorps, et le relargage maximal est défini comme le

relargage obtenu après l'ajout de Nonidet P-40 à 1%. Le pourcentage de cytotoxicité spécifique a été calculé comme suit :

$$100 * \frac{(\text{relargage experimental} - \text{relargage spontané})}{(\text{relargage maximal} - \text{relargage spontané})}$$

Il a alors été observé que les LGL avaient une faible cytotoxicité spontanée dirigée contre les cellules L540 (environ 15%). Cela témoigne de la résistance naturelle de la lignée L450 aux NK. L'ajout du surnageant de l'hybride d'hybridome HRS-3/A9 ou du BsAb HRS-3/A9 induit une activité cytolytique des LGL dirigés contre les cellules L540. Cette cytolyse n'était pas observée avec l'utilisation du mélange des surnageants HRS-3 et A9 ou le mélange des anticorps HRS-3 et A9 purifiés (**Figure 36, Figure 37 panel de gauche**).

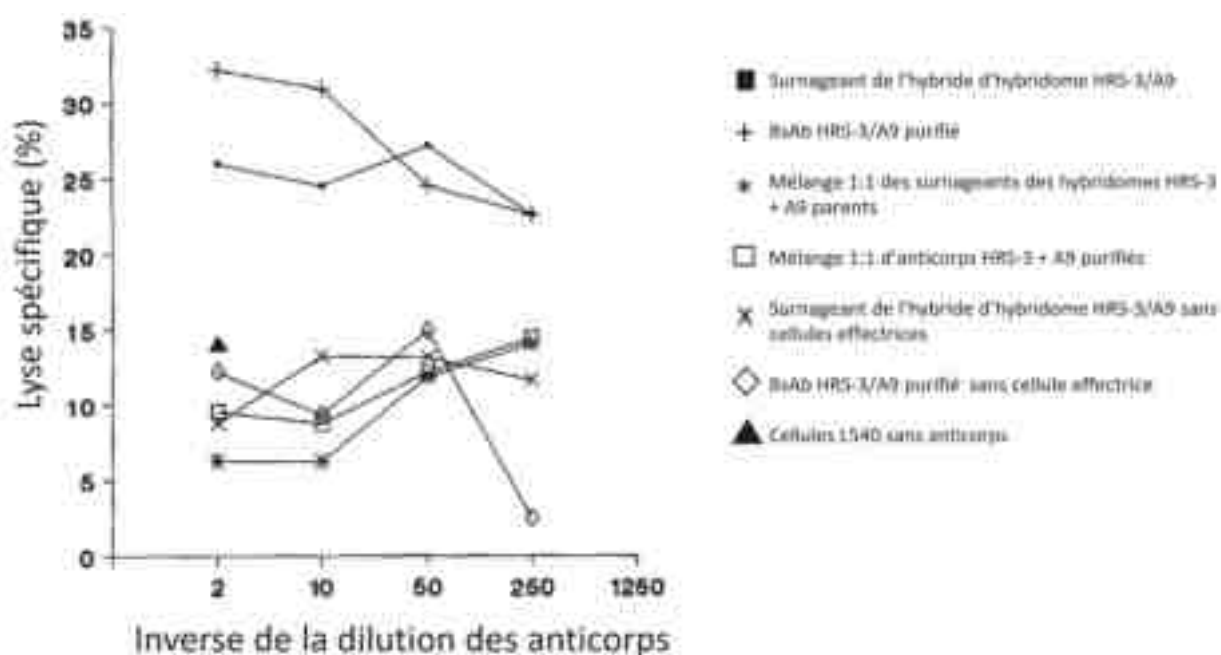


Figure 36 : Induction de cytotoxicité des LGL contre la lignée L540 par le BsAb anti CD16/CD30 : essai de relargage de ^{51}Cr sur 5h²²

Les surnageants sont dilués à 1 : 1 et la concentration initiale de tous les anticorps purifiés était de 10 µg/ml ; puis le surnageant et les anticorps purifiés étaient dilués comme indiqué sur la figure. Le ratio cellules effectrices/ cellules cibles était de 20 : 1.

En réalisant la même expérience sur des cellules HPB-ALL (cellules de LAL T humaine CD30⁻ qui présentent une sensibilité aux NK), aucune différence n'est observée entre l'activité lytique induite par les anticorps parents, et l'activité lytique induite par le BsAb (**Figure 37, panel de droite**) : le BsAb HRS-3/A9 n'exerce aucune influence sur l'activité contre la lignée cellulaire HPB-ALL. Ceci peut suggérer que le BsAb HRS-3/A9 est un agoniste conditionnel, qui n'exerce

²² Traduit de l'anglais de "A CD16/CD30 bispecific antibody induces lysis of Hodgkin's cells by unstimulated natural killers cells *in vitro* and *in vivo*" par A. Hombach et al.[99]

ses effets que lorsque les 2 bras de l'anticorps reconnaissent leurs antigènes respectifs. L'activité n'est donc pas observée lorsque les cellules cibles n'expriment pas le CD30.

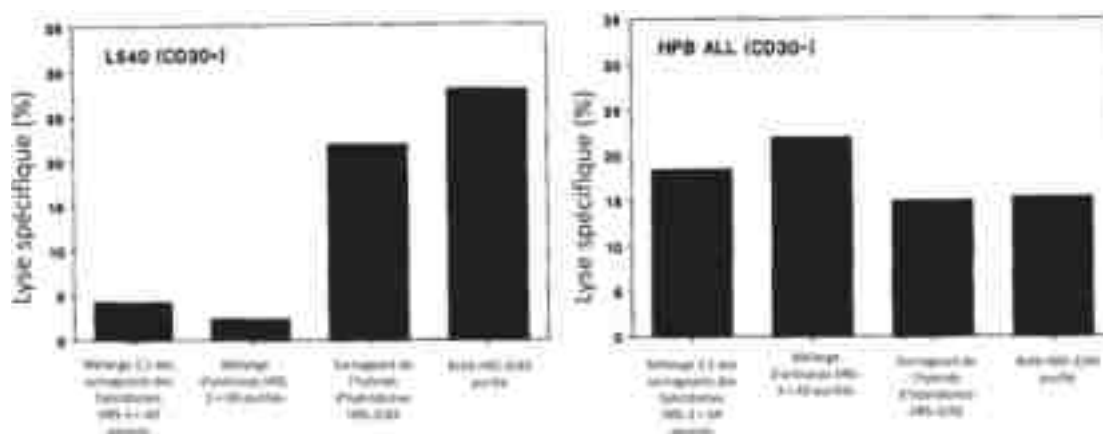


Figure 37 : Activité cytolytique des LGL contre les L540 (CD30+) et HBP-ALL (CD30-) : relargage de ^{51}Cr en 5h ²²

Les surnageants étaient dilués à 1 :20 et les concentrations de BsAb étaient de 1µg/ml. Le ratio cellules effectrices/ cellules cibles était de 20 :1.

Avec des PBL non purifiées issues de donneurs sains comme cellules effectrices, des résultats similaires ont également été observés. Le BsAb a induit une activité cytolytique des PBL dirigés contre les L540, tandis que les anticorps parents seuls n'ont pas induit d'activité cytotoxique significative (Figure 38).

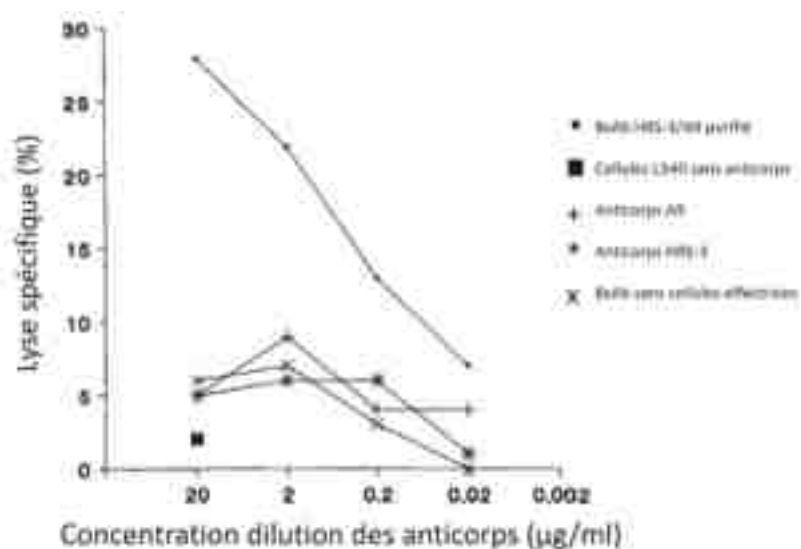


Figure 38 : Activité cytolytique des PBL au repos dirigé contre les L540 : relargage de ^{51}Cr en 5h ²²

Le BsAb purifié a induit une activité cytolytique tandis que les anticorps parentaux ou les PBL sans anticorps n'ont pas induit de cytolyse. Le ration cellules effectrice/ cellules cibles était de 60 :1

La capacité du BsAb HRS-3/A9 à induire une **régression tumorale** *in vivo* a également été évaluée. Des souris présentant un déficit immunitaire combiné sévère (*severe combined*

immunodeficiency, SCID), qui sont des souris dépourvues de lymphocytes T et B, ont été inoculées avec des cellules tumorales (lymphome de Hodgkin, lignée L540CY) par injection sous-cutanée, jusqu'à ce que la tumeur atteigne un diamètre compris entre 4 et 6 millimètres. Les souris ont ensuite été réparties en 4 groupes de 10 individus :

- un groupe qui a reçu uniquement 30 μ L d'une solution tampon PBS (*Phosphate buffer saline*) avec 10^7 de PBL humains,
- un groupe qui a reçu uniquement du PBS,
- un groupe qui a reçu 100 μ g d'une association à quantité équivalente d'anticorps parents A9 et HRS-3 purifiés, avec 10^7 PBL humains,
- et un groupe qui a reçu le BsAb HRS-3/A9, avec 10^7 PBL humains

Il a ainsi été observé que les animaux qui ont reçu uniquement des PBL humains et ceux qui ont reçu l'association d'anticorps parents ont développé des tumeurs de plus de 1 cm³ en 32 jours. En comparaison, les 10 souris qui ont reçu le BsAb avec les PBL humains ont toutes présenté une régression tumorale pendant ces 32 jours (**Figure 39**). Après 40 jours, 6 des souris de ce groupe étaient encore en rémission complète ; et après plus de 120 jours, 4 souris étaient toujours en rémission complète.

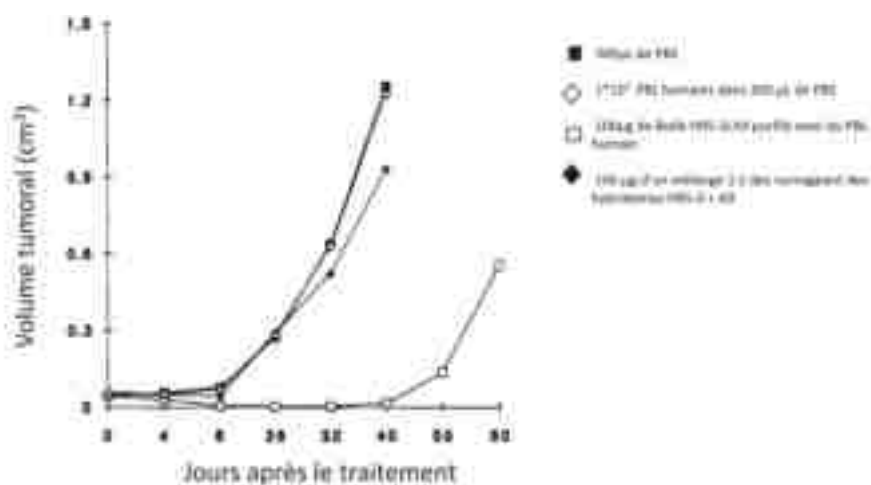


Figure 39 : Volume tumoral après traitement des souris SCID par le BsAb HRS-3/A9 ²²

La croissance tumorale est présentée en volume tumoral moyen par groupe

En résumé, l'utilisation d'un BsAb anti CD16/CD30 a induit une lyse des cellules de Hodgkin par les NK *in vitro*, et une régression tumorale sur un modèle *in vivo*, ce qui a motivé le développement de sa forme clinique et les études de son utilisation chez l'Homme, en particulier chez des patients présentant un LH en rechute ou réfractaire.

2.4. L'AFM13 : premier anticorps bispécifique tétravalent anti-CD30/CD16A pour une immunothérapie médiée par les NK

L'AFM13 est un **BsAb** tétravalent au format d'*innate cell engager* (ICE). En avril 2020, l'AFM13 a obtenu la désignation de médicament orphelin par la FDA pour le traitement des patients présentant un lymphome T [101] (*voir p. 21*).

2.4.1. Structure et mécanisme d'action de l'AFM13

La structure de l'AFM13 est construite sur la base de 2 **diabody** (*voir Figure 2 p. 4*) en tandem (TandAb) dirigés contre le CD16A exprimé par les NK et les macrophage d'une part, et contre le CD30 d'autre part [102]. Elle est formée d'un seul polypeptide homodimérisé par des liaisons non covalentes au niveau des domaines variables (**Figure 40**). Le domaine anti-CD16A est issue d'une banque d'anticorps humain, et le domaine anti-CD30 est issu de l'hybridome HRS-3 d'origine murine.

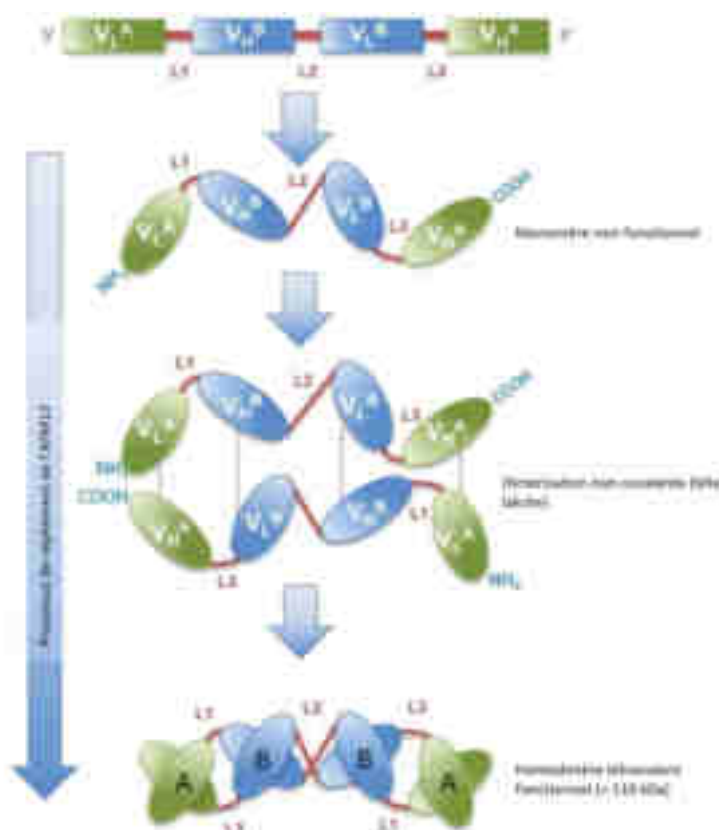


Figure 40 : Processus de repliement de l'AFM13 ²³

V_HA/V_LA = anti CD16A

V_HB/V_LB = anti CD30

²³ Traduit de l'anglais de « A phase 1 study of the bispecific anti-CD30/CD16A antibody construct AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma » par Achim Rothe et al. [102]

2.4.2. L'AFM13 chez les patients présentant un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire : une étude de phase II.

Une **étude de phase I** a démontré que l'AFM13 était bien toléré (MTD non atteinte), qu'il présentait une efficacité prometteuse (23% de réponses chez les patients ayant reçu une dose \geq 1,5mg/kg une fois par semaine) et qu'il représentait une nouvelle immunothérapie envisageable pour les patients présentant un LH ayant reçu précédemment plusieurs lignes de traitements : la demi-vie de l'AFM13 est comprise entre 9 et 19h, ce qui permet d'espacer les administrations et ainsi favoriser le bien être du patient [76] [77]. A la suite de cela, une **étude de phase II** a été initiée afin d'évaluer l'**efficacité** de l'AFM13 [104], [105] et de déterminer un **schéma thérapeutique optimal**.

Cette étude incluait des patients présentant entre autres les critères suivants :

- un LHC en rechute ou réfractaire dont le diagnostic a été confirmé,
- une espérance de vie > 3 mois,
- un statut ECOG \leq 2 (*voir p.13*)
- une maladie mesurable avec un diamètre du site de localisation \geq 1,5 cm,
- un traitement antérieur par BV achevé au moins 3 semaines avant le début du traitement par AFM13,
- ou une ASCT achevée au moins 3 mois avant la première dose d'AFM13 le cas échéant,
- un précédent traitement par un anti-PD1 (*voir partie 4 1.1*) a été ajouté aux critères d'inclusions après un amendement au protocole de l'étude.

Les patients présentant les critères ci-dessous n'étaient pas éligibles :

- une précédente greffe allogénique de cellules souches,
- un dysfonctionnement majeur d'un organe,
- une atteinte du SNC,
- la preuve d'une séropositivité au VIH, une hépatite chronique ou une autre infection non contrôlée dans les 4 semaines précédant la première administration d'AFM13.

Les patients éligibles étaient initialement attribués à 2 bras de traitement :

- Bras A : 1,5 mg/kg d'AFM13 3 fois par semaine pendant 8 semaines
- Bras B : 1,5mg/kg d'AFM13 3 fois par semaine pendant 2 semaines, puis une perfusion 7,0 mg/kg une fois par semaine pendant 6 semaines
- Un bras C (7mg/kg par semaine, dont 1mg/kg en dose de charge suivi de 6mg/kg en perfusion continue pendant 5 jours) a été introduit en octobre 2017.

L'objectif principal de cette étude était l'évaluation de l'**efficacité** de l'AFM13 en se basant sur l'**ORR** (*voir p. 29*) après le premier cycle de traitement par AFM13, et après le second cycle de traitement le cas échéant. Le statut de rémission, la **survie globale** (*voir p. 13*) et la **survie sans progression** (c'est-à-dire le délai entre le début du traitement et le début de la progression de la maladie) ont aussi été évalués. La **réponse tumorale** a été mesurée par PET-scan ou par tomodensitométrie (CT-scan, *Computered tomography*). Entre juin 2015 et mai 2019, 25 patients ont été inclus dans l'étude (5 dans le bras A, 12 dans le bras B et 8 dans le bras C). La réponse tumorale a pu être évaluée chez 24 patients sur les 25 inclus (un patient a interrompu le traitement en cours d'étude). Ainsi, l'ORR était de 4/24 (16,6%) : un patient avec une réponse complète dans le bras C, puis un patient avec une réponse partielle dans chacun des trois bras. 5 patients ont reçu un second cycle de traitement. Deux d'entre eux ont présenté une progression de la maladie, puis un patient de chaque bras de traitement a présenté une réponse complète, une réponse partielle, ou une maladie stable pendant ou après ce deuxième cycle de traitement. Au total, sur la durée de l'étude, 22 cas de progression de la maladie et 9 décès ont été observés. Le temps médian de survie sans progression était de 5,5 mois et l'estimation de la survie sans progression à 12 mois était de 12,6%. La survie globale était estimée à 62,0% à 12 mois. Compte tenu de ces résultats, il a été déduit que l'efficacité de l'AFM13 en monothérapie dans la population choisie est modeste.

La **sécurité** de l'AFM13 a également été évaluée sur la base de l'incidence **EI**. 23 patients sur les 25 inclus ont présenté au moins un EI. La majorité des évènements étaient de grade 1 ou 2 selon la CTCAE (*voir p.14*) pour la plupart. Parmi ces EI, se trouvaient des réactions liées à la perfusion, de la fièvre, des nausées, des vomissements et des dyspnées ainsi que des thrombopénies, lymphopénies et des augmentations du LDH. Seize EI de grade 3 ont été attribués au traitement (lymphopénie, augmentation de la lipase, réactions liées à la perfusion). Six **EIG** (EI ayant conduit à une hospitalisation) ont également été rapportés. Deux d'entre eux étaient des réactions liées à la perfusion, qui ont été évalués comme attribuables à l'AFM13. Un patient a interrompu le traitement suite de l'apparition de critères de toxicité de grade 4 attribuables au traitement. Un prétraitement (paracétamol, prednisone [corticoïde], dimetidène et ranitidine [antihistaminiques]) a alors été rendu obligatoire pour toute la suite de l'étude. Tous les EIG ont été complètement résolus. Il a donc été déduit que le traitement est bien toléré.

Les résultats des évaluations pharmacocinétiques (non présentés ici), associés aux résultats d'efficacité, ont permis de déduire que le schéma thérapeutique de 7mg/kg par semaine pourrait être plus efficace que les autres schémas. Ainsi, tous les patients inclus après l'introduction du bras C dans le protocole de l'étude ont été attribués à ce nouveau bras.

En résumé, l'AFM13 est un traitement bien toléré, avec des EI attribuables au traitement majoritairement légers à modérés. Le schéma thérapeutique le plus favorable pourrait être l'administration en continue de 7mg d'AFM13 par kg par semaine, même si le nombre limité de patients analysables et la réalisation des analyses dans différents laboratoires n'a pas permis de faire une comparaison directe des 3 bras de traitement. L'AFM13 a démontré une efficacité modeste dans la population lourdement prétraitée. Cela pourrait être dû à des mécanismes d'échappement induisant des dysfonctionnements des NK dans le microenvironnement des cellules lymphomateuses. En 2018, Vari et al. [106] ont cherché à comprendre la contribution de la voie PD-1/PD-L1 (*voir partie 4 1.1*) dans la résistance des LHC. Les résultats de cette étude ont démontré que les NK circulants PD-1+ étaient plus nombreux chez les patients présentant un LH que chez les patients sains. De plus, l'expression de PD-L1 par les monocytes et macrophages des patients présentant un LHC était également plus élevée que chez les patients sains. Pour évaluer l'interaction entre les monocytes et les NK, l'effet de la déplétion des monocytes sur l'activation des NK a été évalué *ex vivo*. Ainsi, la déplétion des monocytes a induit une légère augmentation de l'activation des NK provenant des patients présentant un LHC, tandis que l'activité des NK provenant des patients sains est resté inchangée. Cela confirme donc que l'inactivation des NK (et la résistance du LHC) implique l'interaction entre monocytes et NK via la voie PD-1/PD-L1. Une synergie pourrait alors être observée lors d'une utilisation séquentielle d'un anticorps anti-PD-1 et de l'AFM13. Cela a motivé l'amendement au protocole ajoutant un précédent traitement par anti-PD-1 aux critères d'inclusion. Et, malgré l'efficacité modeste de l'AFM13 démontrée dans cette étude de phase II, malgré le nombre de patients limité et la fin précoce de l'étude, la réalisation d'autres études cliniques portant sur l'AFM13 en monothérapie ou en association avec des anti-PD1 reste pertinente.

3. Les perspectives pour les anticorps bispécifiques ciblant les NK

Pour conclure sur cette deuxième partie, on peut dire que le mécanisme d'action unique des anticorps bispécifiques induisant l'activation des NK pourrait en faire une pierre angulaire dans l'immunothérapie anticancéreuse, en particulier lorsqu'ils sont associés à d'autres immunothérapies (tels que les anti-PD1, *voir partie 4 1.1*).

Partie 3 : Les immunomodulateurs dirigés contre les tumeurs

1. Généralités sur les immunomodulateurs dirigés contre les tumeurs

Les **immunomodulateurs dirigés contre les tumeurs** sont une classe émergente de BsAb [10]. Leur mécanisme général consiste en la stimulation des lymphocytes d'infiltration tumorale (TIL, *tumor infiltrating lymphocytes*) préalablement activés, ce qui va favoriser leur activité cytotoxique ainsi que leur survie et va également potentialiser l'immunité mémoire des LT (**Figure 41**). Ces anticorps sont dirigés contre un antigène tumoral d'une part (le HER-2 par exemple), et contre un récepteur immunomodulateur activateur exprimé par une cellule immunitaire présent dans le microenvironnement tumoral d'autre part. Ce récepteur immunomodulateur peut être exprimé soit par des cellules présentatrices d'antigènes (le CD40 par exemple) (**Figure 41 a**), soit directement par les TIL (tel que le 4-1BB) (**Figure 41 b**). L'intérêt de cette stratégie est double : premièrement, le BsAb permet de rapprocher la/les cellule(s) immunitaire(s) (LT et/ou CPA) de la cellule tumorale pour permettre son activation. Deuxièmement, la stimulation du récepteur immunomodulateur favorise la réponse immunitaire spécifique ainsi engagée.

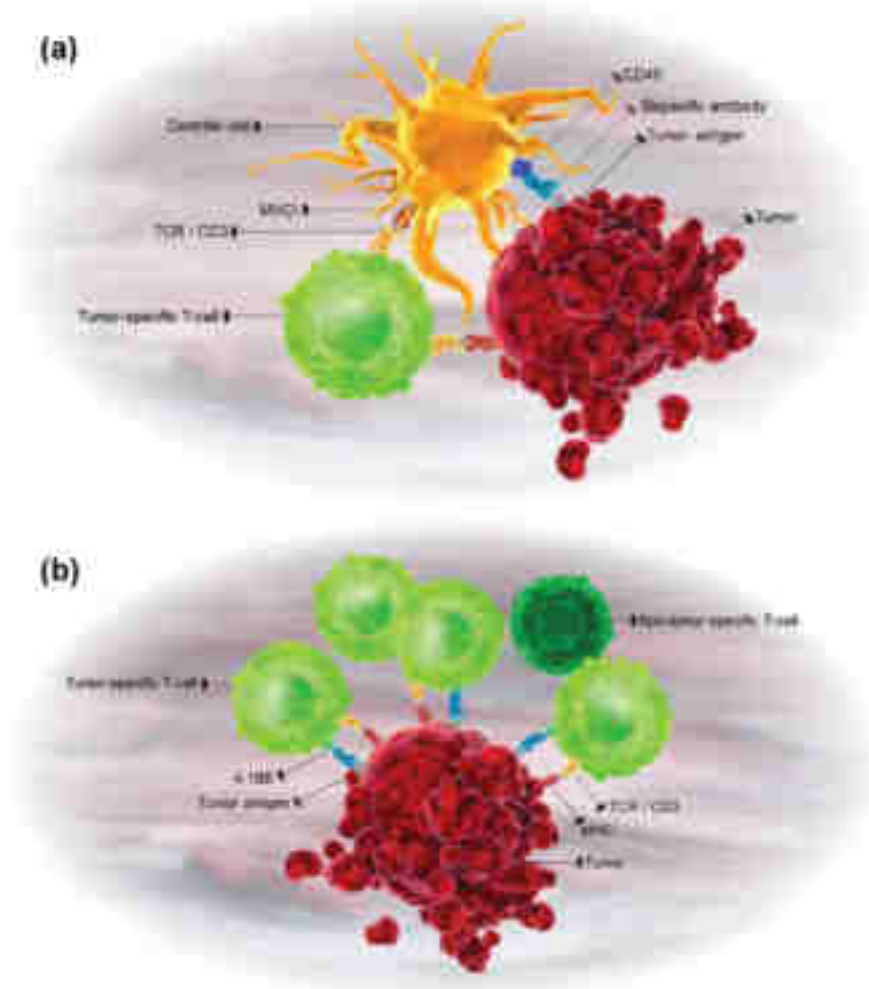


Figure 41 : Mécanisme d'action des immunomodulateurs ciblant les tumeurs ²

La plupart des BsAb de cette classe sont encore en phase préclinique. Dans cette partie, nous verrons l'exemple du **PRS-343**, premier BsAb dirigés contre l'HER-2 et le 4-1BB, développé dans le traitement des tumeurs solides HER-2 positives.

2. Le PRS-343 dans les tumeurs solides

Les **tumeurs solides** désignent des grosseurs plus ou moins volumineuses provenant d'une multiplication excessive de cellules cancéreuses ou non [107]. Les cancers solides sont repérables par un amas de cellules localisées, ce qui les distingue des cancers des cellules sanguines présentées précédemment : les cellules cancéreuses dans les cancers du sang circulent dans le sang ou la lymphe et sont dispersées dans l'organisme. On distingue 2 types de cancers solides : les carcinomes et les sarcomes [108].

- Les carcinomes sont des tumeurs qui se développent à partir de cellules épithéliales (peau, muqueuses, glandes...). On peut par exemple citer les cancers du sein, du poumon, de la prostate, de l'intestin...
- Les sarcomes quant à eux, se développent à partir des cellules des tissus conjonctifs. Ce sont les cancers des os, du cartilage...

La majorité des cancers sont des tumeurs solides. Chez l'homme, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent (50 400 nouveaux cas en 2018 en France), suivi du cancer des poumons (31 200 nouveaux cas en 2018), puis du cancer colorectal (23 000 nouveaux cas en 2018) [109]. Chez la femme, le cancer le plus fréquent est le cancer du sein (58 500 nouveaux cas en 2018), suivi du cancer colorectal (20 100 cas) et du cancer du poumon (15 100 cas). En France, les cancers sont la première cause de décès chez l'homme et la deuxième cause de décès chez la femme. Par type de cancer, le cancer du poumon est la première cause de décès l'homme (22 800 décès en 2018). Chez la femme, il s'agit du cancer du sein (12 100 décès en 2018).

2.1. Diagnostic et stadification des tumeurs solides

Afin de mieux soigner le cancer et d'en limiter les séquelles, des programmes de dépistage ont été instaurés (dépistage organisé du cancer du sein, du cancer de l'utérus, et du cancer colorectal). L'objectif du dépistage est de diagnostiquer le cancer à un stade précoce, avant l'apparition de symptômes. En cas de résultats positifs lors d'un test de dépistage, ou chez un patient présentant des symptômes évocateurs, des examens cliniques, biologiques et des bilans d'imagerie sont réalisés pour confirmer la présence de la maladie. Si le cancer est avéré, un bilan d'extension

complète ce bilan initial afin de connaître son avancement. Les tumeurs cancéreuses sont ainsi classées en fonction de leur stade selon la classification internationale TNM.

- T, pour « tumeur », correspond à la taille de la tumeur ;
- N pour « nodes » indiquant si des noeuds lymphatiques ont été ou non envahis ;
- M, pour « métastase », signalant la présence ou non métastases [110].

2.2. Traitements des tumeurs solides

A l'instar des cancers sanguins, la stratégie thérapeutique des cancers solides se définit lors de RCP, et va prendre en compte le type de cancer, son stade d'évolution et le profil du patient. Les stratégies choisies peuvent ainsi être à but curatif (le but est de guérir de la maladie et de prolonger la rémission) ou palliatifs dans les cas de cancers non traitables, avancés ou métastatiques (le but n'est pas de guérir la maladie mais de ralentir sa progression afin de prolonger la survie et la qualité de vie du patient) [111]. On distingue également les traitements loco-régionaux (chirurgie, radiothérapie...) des traitements systémiques médicamenteux (chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie). Dans les cancers solides, les médicaments systémiques sont rarement utilisés seuls. Ils sont utilisés en complément des stratégies locales :

- Avant une chirurgie, on parle de traitement néoadjuvant. L'objectif du traitement est alors de rendre un cancer inopérable opérable, rendre la chirurgie moins lourde afin de limiter les mutilations (comme dans le cas du cancer du sein par exemple).
- Après la chirurgie, on parle de traitement adjuvant. L'objectif de ce traitement est de prévenir la rechute.

2.3. Le PSR-343: un anticorps anti HER2/4-1BB (first in class)

Le PRS-343, encore connu sous le nom de Cinrebafusp alpha ® est un **anticorps bispécifique immunomodulateur ciblé sur la tumeur**, actuellement en développement (phase II) dans le cancer solide HER2+. Il est dirigé contre le HER-2 et le 4-1BB.

2.3.1. 4-1BB

Le *tumor necrosis factor receptor superfamily member 9* (TNFSF9) encore connu sous le nom de **4-1BB** ou CD137, est une glycoprotéine de costimulation qui fait partie de la superfamille du TNF-R (récepteur du TNF) [112]. Elle est exprimée à la surface des cellules (LT, cellules dendritiques, NK, monocytes...) en réponse à divers stimuli, et joue un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires contribuant à l'activation et à la prolifération des LT. Son

ligand endogène, le 4-1BBL, est présent à la surface des cellules présentatrices d'antigènes telles que les macrophages, les cellules dendritiques et les LB. L'interaction du 4-1BB avec le 4-1BBL, lors du processus de présentation d'un antigène, résulte en une prolifération des thymocytes et des LT spléniques. Ainsi, le fait que la voie 4-1BB/4-1BBL soit impliquée dans la stimulation des fonctions effectrices des LT, et le fait qu'elle soit présente chez une grande variété de cellules (dont les TIL), font de cette voie une cible potentielle dans le traitement des cancers et des troubles immunitaires. De plus, il a été démontré que la prolifération cellulaire induite par l'activation du 4-1BB pouvait être reproduite par des anticorps anti-4-1BB, et de nombreuses études ont confirmé les effets antitumoraux de cette stratégie. Les thérapies anti-4-1BB seules ou en association ont alors été reconnues comme prometteuses dans le traitement des cancers [113], ce qui a motivé le choix de cette cible lors du développement du PRS-343.

2.3.2. HER-2

Le **HER-2** ou human Epidermal Growth factor receptor 2 est un récepteur du facteur de croissance épidermique humain doté d'une fonction tyrosine kinase [89]. Cette protéine est impliquée dans le processus de croissance physiologique des cellules mais peut être surexprimée dans certains cas de cancers, notamment le cancer du sein. Les cellules cancéreuses peuvent alors se développer plus rapidement. HER-2 est une cible validée dans le traitement du cancer du sein et le cancer gastrique HER-2+. Le trastuzumab, un anticorps anti-HER-2, a par ailleurs démontré une bonne efficacité dans le traitement de ces 2 types de cancers. Une étude de 2015 portant sur 37 992 patients cancéreux a évalué l'expression du HER-2 et sa distribution dans divers types de cancers [90]. Il a ainsi été observé que 2,7% des cancers (tous cancers confondus) présentaient une surexpression de HER-2. Les niveaux d'expression les plus élevés de HER-2 étaient relevés dans les cancers d'origine épithéliale (vessie, œsophage, seins, vésicule biliaire...). Dans les cas de cancers non épithéliaux tels que le mélanome, le cancer du poumon à petites cellules, le glioblastome ou les tumeurs du stroma gastro-intestinal (GIST, *gastro-intestinal stromal tumor*) presque aucune surexpression de HER-2 n'a été relevée. La surexpression de HER-2 ne se limite donc pas au cancer du sein et ces résultats pourraient indiquer que le ciblage d'HER-2 pourrait être bénéfique chez les patients présentant des cancers qui ne sont pas habituellement traités par un anti-HER-2. Cela fait de HER-2 une cible encore importante à développer.

2.3.3. Rationnel du développement de PSR-343

Malgré les promesses des traitements activateurs de la voie 4-1BB tels que l'urelumab (anticorps monoclonal dirigé contre le 4-1BB) et les études cliniques qui ont démontré une efficacité générale, la toxicité systémique de ces thérapies était souvent sévère [91]. Pour pallier

ces contraintes dues à l'activation systémique de la voie 4-1BB, il a fallu concevoir un BsAb permettant d'activer la voie de manière localisée et dirigée spécifiquement contre la tumeur, d'où le choix de rapprocher spatialement le 4-1BB et l'HER-2.

2.3.4. Structure et mécanisme d'action du PSR-343

Le **PRS 343** est une molécule de fusion construit par une fusion génétique entre une protéine anticlin dirigée spécifiquement contre le 4-1BB (CD137) et la partie C-terminale de la chaîne lourde d'un variant du trastuzumab (anti HER-2), connectés par un lien flexible (**Figure 42**). Une anticlin est une variante artificielle des lipocalines qui sont une famille de protéines de liaison extracellulaire impliquées dans le transport de petites molécules telles que les lipides ou les stéroïdes.

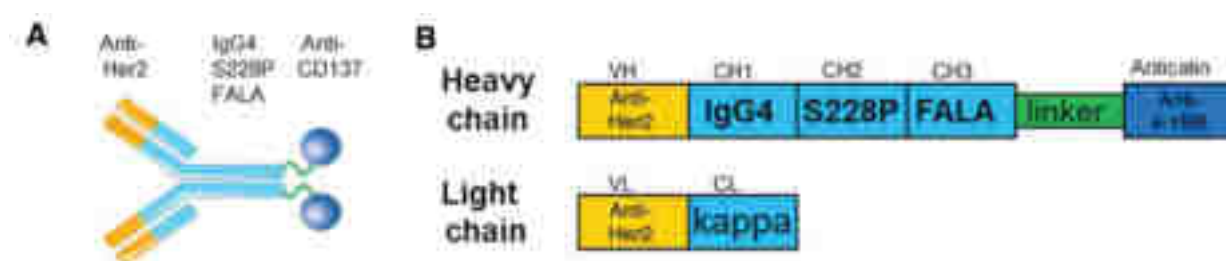


Figure 42 : Structure (A) et design (B) du PRS-343 ²⁴

L'activation des récepteurs de la famille du TNF-R nécessite plus qu'une simple reconnaissance de son ligand : il faut généralement une oligomérisation de plusieurs ligands, idéalement exprimé par une autre cellule voisine. Le 4-1BBL soluble, par exemple, n'est pas capable d'activer efficacement la voie 4-1BB. Le PRS-343, par son format permettant une interaction bivalente avec le récepteur favorise l'oligomérisation des 4-1BB en établissant un lien entre les LT et les cellules tumorales HER2+. Le signal de costimulation envoyé aux LT reconnaissant spécifiquement les antigènes tumoraux est ainsi plus puissant, ce qui renforce leur activité, conduisant *in fine* à la destruction des cellules tumorales.

2.3.5. L'efficacité et la sécurité du PRS-343 en préclinique

La phase préclinique du développement du PRS-343 a eu lieu en 2019 [114]. La capacité du PRS-343 à induire un signal de costimulation avait alors été évaluée par un test à la luciférase. Pour cela, l'hypothèse selon laquelle une activation du 4-1BB conduirait à une activation du nuclear factor Kappa B (NF-κB) a été émise. En présence de luciférase, cette activation du NF-κB serait alors détectable par une augmentation de la luminescence. Et donc indirectement, une

²⁴ Extrait de « Tumor-Localized Costimulatory T-Cell Engagement by the 4-1BB/HER2 Bispecific Antibody-Anticlin Fusion PRS-343 » par Hinner et al. [114]

augmentation de la luminescence indiquerait une activation de la voie 4-1BB. Des cellules NF- κ B-Luc2/4-1BB Jurkat ont été mis en culture avec une lignée de cellules tumorales HER2+ (NCI N87, Hep G2 ou MKN45). Les cellules NF- κ B-Luc2/4-1BB Jurkat sont une lignée cellulaire conçue spécifiquement pour détecter l'activité du NF κ B [115]. Elles contiennent le gène de la luciférase et 4 copies de l'élément de réponse au NF- κ B, situées en amont d'un promoteur TATA. Après un stimulus (ici l'activation de 4-1BB), le NF- κ B endogène se lie aux éléments de réponse, induisant alors la transcription du gène de la luciférase, et donc la luminescence. Ainsi, l'ajout de concentrations de PRS-343 allant jusqu'à 10 nmol/L à la coculture des cellules NF- κ B-Luc2/4-1BB Jurkat et NCI-N87 a entraîné une augmentation de l'activité de la luciférase de plus de 20 fois avec une C_{E50} de 0,05nmol/L (**Figure 43 A**). En revanche, en présence des lignées cellulaires MKN-45 ou Hep-G2 (des cellules exprimant faiblement le HER-2), l'activité NF- κ B était similaire aux valeurs basales et au témoin négatif (culture cellulaire sans cellules tumorales). Ces résultats indiquent donc que le PRS-343 favorise effectivement l'activation de la voie 4-1BB, mais uniquement en présence de cellules surexprimant le HER-2.

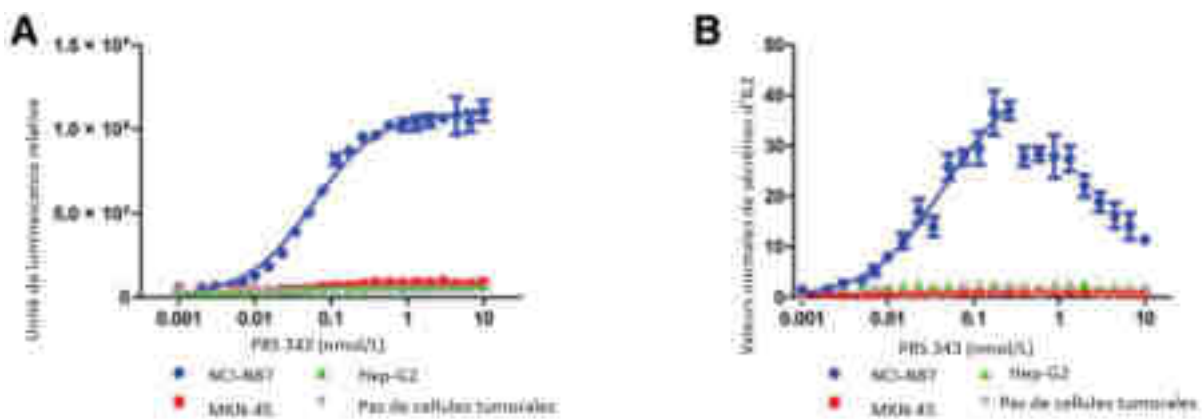


Figure 43 : Activité cellulaire du PRS 343 ²⁴

Mesure de la costimulation des LT dirigés contre les lignées cellulaires NCI-N87 (HER2 élevé), MKN45 (HER2 faible) et HepG2 (HER2 nul), ou sans cellule tumorale, par utilisation d'une lignée de cellules rapporteuses NF- κ B Jurkat surexprimant le 4-1BB (A), ou par utilisation de LT humain purifiés (B)

NCI-N87 = lignée cellulaire de morphologie épithéliale isolée à partir d'un carcinome gastrique.

MKN 45 = lignée cellulaire établie à partir d'un adénocarcinome gastrique peu différencié

Hep- G2 = lignée cellulaire présentant une morphologie épithéliale, isolée à partir d'un carcinome hépatocellulaire.

Il a ensuite été démontré que lors de du traitement par PRS-343, l'IL-2 était la cytokine la plus sécrétée par les LT. C'est alors l'IL-2 qui été utilisée comme marqueur pour la suite des expériences. Semblablement aux résultats du test à la luciférase, en présence de lignées cellulaires HER2+ (NCI-N87), le PRS-343 a induit une sécrétion dose-dépendante de l'IL-2 par le LT humains purifiés. En revanche, en présence de lignées cellulaires exprimant faiblement HER-2 (Hep-G2 et MKN-45), aucune induction d'IL-2 n'a été observée (**Figure 43 B**).

Pour confirmer le mécanisme d'action du PRS-343, des essais complémentaires ont été réalisés en utilisant un excès de trastuzumab, afin de créer une compétition pour la liaison à HER-2. Un

anticorps anti-4-1BB agoniste a été utilisé comme témoin positif : cet anticorps a induit invariablement la sécrétion d'IL-2, indépendamment de la lignée cellulaire utilisée. Les résultats de cette expérience ont démontré que l'excès de trastuzumab supprimait les effets PRS-343 sur les LT. Ces observations confirment que l'activité du PRS-343 est dépendante de la liaison à HER-2 (**Figure 44**). D'autres expériences ont par la suite conforté ces résultats, en démontrant que le PRS-343 nécessitait une expression supra-physiologique de HER-2 pour être efficace et que la sécrétion d'IL-2 dépendait du niveau d'expression d'HER-2.

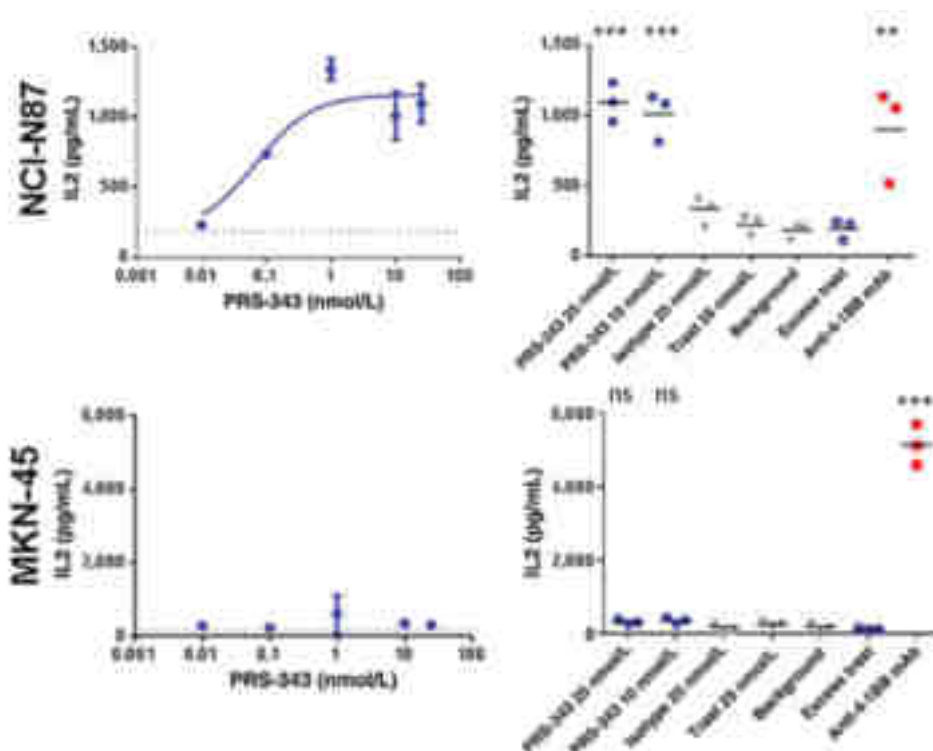


Figure 44 : Sécrétion d'IL-2 par les LT en fonction des conditions ²⁴

Sécrétion d'IL2 induite par des LT humains co-stimulés par PRS-343, l'isotype contrôle, le trastuzumab, le PRS-343 en présence d'excès de trastuzumab, et l'anticorps anti-4-1BB, en présence de lignées cellulaires exprimant différents niveaux de HER2 (NCI-N87 [HER-2 élevé] et MK-N45 [HER-2 faible]).

L'activité antitumorale *in vivo* du PRS-343 a également été évaluée sur un modèle tumoral de souris humanisées. Pour cela, des cellules SK-OV-3 (une lignée cellulaire isolée d'un adénocarcinome ovarien, HER-2+, sensible au trastuzumab et capable de croître en présence de cellules mononucléaires du sang périphérique [PBMC, *peripheral blood mononuclear cell*]) ont été greffées en sous-cutané à des souris immunodéprimées. Lorsque la tumeur a atteint un volume > 100 mm³, les souris ont été réparties en plusieurs groupes, traités par différents traitements, administrés une fois par semaine (**Figure 45**) : PBMC seuls, sans PBMC, un anticorps isotype contrôle à 5mg/kg, du PRS-343 à 0,2, 1, 5 et 10mg/kg, un mélange équimolaire de trastuzumab et d'un anticorps contrôle IgG4, un anti-4-1BB.

L'anticorps anti-4-1BB seul n'a pas induit de régression tumorale. L'anticorps anti-4-1-BB seul est donc capable de stimuler les LT, mais n'a pas d'activité antitumorale propre.

L'efficacité antitumorale du PRS-343 est comparable à celle du mélange de trastuzumab et d'anticorps contrôle, on peut ainsi déduire que les cellules sont aussi sensibles au trastuzumab qu'au PRS-342, ce qui témoigne de la préservation de l'activité antitumorale passant par le blocage de HER-2 en utilisant le PRS-343.

Le PRS-343 a démontré une efficacité dépendante de la dose pour les doses allant de 0,2 à 5mg/kg. Cependant, la dose de 10mg/kg n'améliore pas davantage la régression tumorale par rapport à la dose de 5mg/kg. Cela pourrait traduire une saturation des liaisons au récepteur.

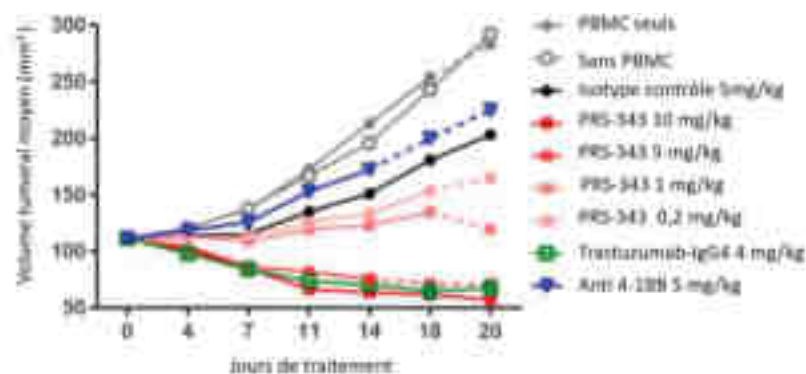


Figure 45 : Activité antitumorale du PRS-343 greffées de PBMC humaines et portant des tumeurs SK-OV-3²⁴

Les tumeurs ont ensuite été excisées et analysées par immunohistochimie pour évaluer les TIL. Il a été observé que l'administration de PRS-343 induit une augmentation significative des LT dans les tissus tumoraux par rapport aux groupes contrôles. Les TIL sont majoritairement des LT CD8+ (**Figure 46**). Le PRS-343 a donc une double activité : une augmentation du nombre de TIL d'une part (par stimulation de la voie 4-1BB), une inhibition directe de la croissance tumorale d'autre part (par inhibition de HER2).

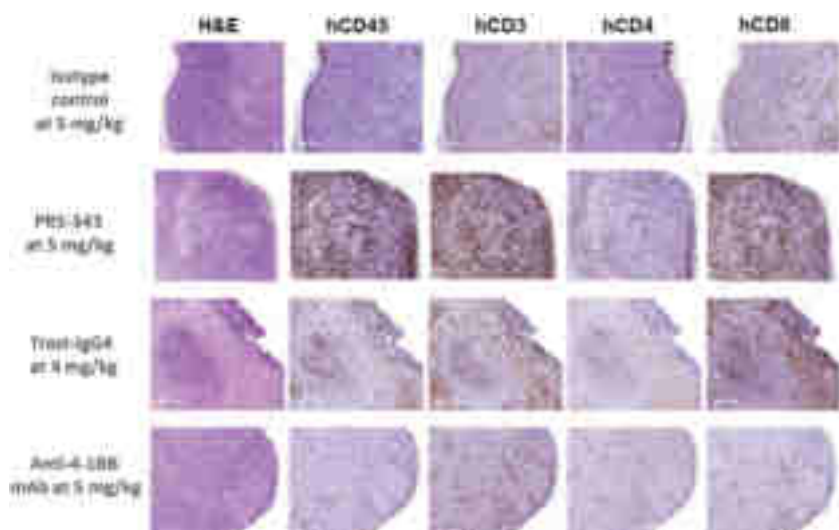


Figure 46 : Évaluation immunohistochimique des TIL utilisant les marqueurs CD45 (marqueur des cellules hématopoïétiques), CD3, CD4 et CD8²⁴

En parallèle, la **sécurité d'utilisation** du PRS-343 a également été évaluée sur le modèle tumoral de souris humanisées. Le SRC étant le risque le plus courant dans l'utilisation des BsAb (*voir p.15*), des essais ont été réalisés *in vitro* pour évaluer le potentiel du PRS-343 à induire un relargage de cytokines systémiques chez les patients. L'OKT-3, un anticorps monoclonal murin dirigé contre le CD3 humain, a été utilisé comme contrôle positif dans ces tests ; un anticorps IgG4 a été utilisé comme contrôle négatif. Les différents anticorps solubles, ont été incubés avec des PBMC humains provenant de 12 donneurs sains, pendant 72h. Les cytokines pro-inflammatoires ont ensuite été quantifiées. Il a alors été observé que le PRS-343 n'induisait pas d'augmentation significative des cytokines par rapport au contrôle négatif, contrairement à l'OKT-3. En effet, en comparaison à l'augmentation maximale de cytokines, observée lors de l'induction par le contrôle positif OKT-3, l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires induite par le PRS-343 est moindre (0,2% de ce maximum pour le GM-CSF, 0,1% pour IFN γ , 6% for IL-4, et 13% pour l'IL-8). On pourrait donc s'attendre à ce que les SRC soient peu sévères lors de l'utilisation du PRS 343 car l'anticorps induit une faible augmentation des cytokines pro inflammatoires. Ceci peut déjà lui prédire une toxicité tolérable.

Puis la sécurité d'utilisation du PRS-343 été évaluée chez le singe. Ces derniers ont reçu soit le véhicule, soit une dose de 10mg/kg ou une dose de 120mg/kg de PRS-343 en perfusion continue de 120 min aux jours 1, 8, 15, 22 et 29, suivi d'une période de rétablissement de 4 semaines. Ces doses ont été globalement été bien tolérées, sans évènement remarquable et sans décès imprévu. Aucune preuve de toxicité retard n'a été relevée après les 4 semaines. Il a donc été conclu que la toxicité était acceptable chez le singe. Il est toutefois à noter qu'en raison de la faible réactivité croisée du PRS-343 entre les 4-1BB humains et simiens, ces résultats ne peuvent pas formellement prédire la toxicité du PRS-343 chez l'humain.

2.3.6. L'étude de phase I du PSR-343 dans les tumeurs solides HER-2 positifs

Une **étude d'escalade de dose** du PRS-343 a été réalisée afin d'évaluer la **sécurité** et la **tolérance** du PRS-343 chez les patients présentant une tumeur HER-2+, et d'évaluer secondairement l'**efficacité** du PRS- 343 [116], [117].

Pendant la phase d'escalade de dose, cette étude incluait des patients présentant une tumeur maligne HER-2+, non résécable, localement avancée et /ou métastatique dont le diagnostic a été confirmé histologiquement, et pour laquelle les traitements standards ne sont pas disponibles, peu efficace ou mal tolérés. Ensuite pendant la phase d'extension, l'étude incluait des patients présentant des tumeurs HER-2+ localement avancées ou métastatiques considérées comme susceptibles de répondre à un agoniste anti-4-1-BB ciblant HER-2 (par exemple des tumeurs

gastriques, du sein ou de la vessie). Les statuts ECOG (*voir p.13*) des patients devaient être compris entre 0 et 1 et ils devaient avoir les fonctions d'organes adéquates. Les espérances de vie devaient être estimées à plus de 3 mois.

N'étaient pas éligibles à l'étude, les patients qui présentaient, entre autres, des métastases au SNC non contrôlées, une pathologie auto-immune nécessitant un traitement systémique ; les patients ayant été traités par des stéroïdes ou toute autre forme de traitement immunosuppresseur dans les 7 jours précédant le traitement ; les patients ayant reçu une chimiothérapie, des radiations, ou des immunothérapies dans les 3 semaines précédant le traitement de l'étude ; ainsi que les patients qui ont reçu du trastuzumab, ou tout autre médicament expérimental ciblant le même épitope que le trastuzumab dans les 4 semaines précédant l'administration du traitement de l'étude.

Les femmes en âge de procréer et les hommes sexuellement actifs devaient avoir un moyen de contraception pendant toute la durée du traitement et 90 jours après la dernière administration. Les tests de grossesse urinaires et sériques des femmes en âge de procréer devaient être négatifs dans les 96h précédant l'administration du PRS-343. Les femmes allaitantes n'étaient pas éligibles. Ces critères ont été mis en place afin de mitiger le risque de reproxicité et le risque de toxicité par le lait maternel que peuvent présenter les traitements de l'étude.

Le PRS-343 était administré de façon séquentielle à des cohortes de doses allant de 0,0005 à 18mg/kg, et selon les schémas suivants :

- En perfusion continue toutes les 3 semaines initialement, pour les doses < 8mg/kg (schéma 1)
- 8mg/kg toutes les 2 semaines en cycle de 29 jours (schéma 2)
- Et une administration toutes les semaines en cycles de 21 jours pour des doses allant de 8mg/kg à 18mg/ kg (schéma 3).

Les critères principaux d'évaluation de cette étude étaient l'incidence et la gravité des **EI** selon le CTCAE (*voir p.14*). Jusqu'en octobre 2021, 70 patients ont reçu le traitement par PRS-343 (25 cancers gastriques ou de la jonction gastro-œsophagienne, 16 cancers du sein, 6 cancers gynécologiques, 10 cancers colorectaux, 5 cancers des conduits biliaires, 2 cancers urothéliaux et 1 patient de chaque, présentant un mélanome, un cancer pancréatique et cancer des conduits salivaires). La majorité des EI attribuables au traitement les plus fréquemment observés étaient des réactions à la perfusion légères à modérées (25%), des nausées (7%), des douleurs articulaires (5%), des vomissements (4%), des frissons (4%) et de la fatigue (4%). Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée.

Parmi les critères d'évaluation secondaires de l'étude, se trouvaient l'**ORR** (voir p.29), et le taux de contrôle de la maladie (**DCR, Disease control rate**) défini comme la proportion de patients présentant un cancer avancé ou métastatique, pour lesquels le traitement a conduit à une réponse complète, partielle ou à une maladie stable [118]. Des analyses pharmacocinétiques et des analyses de réponses pharmacodynamiques tels que la croissance des LT CD8+ après le traitement, ont également été réalisées et ont démontré que les doses inférieures à 2,5mg/kg n'induisaient pas d'augmentation des LT CD8+. C'est donc cette dose qui a été définie comme étant la dose minimale efficace. L'ORR et le DCR ont pu être évaluées chez 33 patients qui ont reçu des doses supérieures à cette dose minimale efficace. Ils étaient respectivement de 12% et 52%. Pour les doses supérieures à 8mg/kg (schéma 3), l'ORR était de 40% et le DCR de 70% (10% de réponses complètes et 70% de réponses partielles). D'après ces résultats, le PRS-343 est donc le premier BsAb dirigé contre le 4-1BB qui ait démontré une **sécurité** et un **bénéfice clinique** prometteur, ce qui a motivé conduite d'une étude de phase II.

3. Les perspectives pour les immunomodulateurs dirigés contre les tumeurs

Pour conclure sur cette partie, on peut dire que dans les cas des **immunomodulateurs dirigés contre les tumeurs**, le format de l'anticorps a son importance. Dans le cas du PRS-343 par exemple, l'anticorps a permis d'oligomériser les 4-1BB, ce qui favorise grandement la signalisation qui en découle. Le format des immunomodulateurs dirigés contre les tumeurs est aussi en général pensé pour que l'activité immunitaire soit localisée dans l'environnement tumoral. Cela ouvre des possibilités d'amélioration clinique, en permettant le développement de composés plus efficaces et avec moins d'effets indésirables systémiques. Enfin, comme les immunomodulateurs dirigés contre les tumeurs semblent n'être efficaces qu'en présence d'une expression élevée d'antigènes tumoraux, cela les rend plus adaptés pour les cancers avec une surexpression d'un antigène tumoral, qui sont en général les cancers avec les plus mauvais pronostics. Le progrès thérapeutique que cette classe de BsAb pourrait apporter dans la prise en charge des cancers n'est donc pas négligeable.

Partie 4 : Les immunomodulateurs doubles

1. Généralités sur les immunomodulateurs doubles

Les **immunomodulateurs doubles** sont des anticorps bispécifiques dirigés contre deux cibles immunomodulatrices [10]. La plupart de ces anticorps cible deux voies de *checkpoint* inhibiteurs : essentiellement la voie **PD1/PDL-1** en association avec le **LAG-3** ou le **TIM-3**, diminuant ainsi les mécanismes d'immunosuppression conduisant à la résistance à l'immunité antitumorale (**Figure 47**). Dans cette partie nous verrons l'exemple d'un anticorps anti-PD1/LAG-3 en développement dans le traitement des cancers solides.

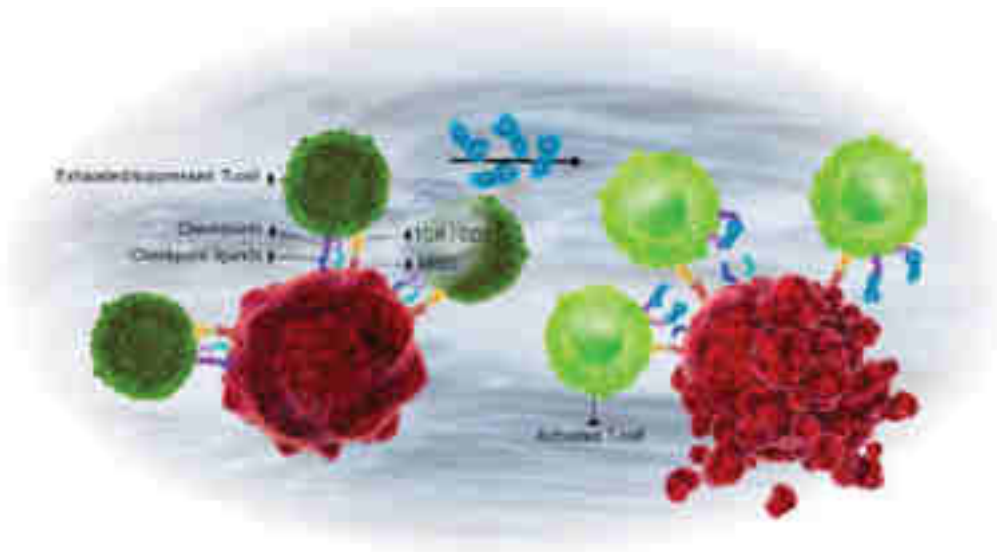


Figure 47 : Mécanisme général des immunomodulateurs doubles Erreur ! Signet non défini.

1.1. La voie PD-1/PD-L1

Le **program death receptor 1 (PD-1)** est un récepteur transmembranaire de 55 kDA exprimé par les LT activés, qui module l'activité des LT dans les tissus périphériques [119], [120]. Les LT vont produire des IFN qui vont induire l'expression du **program death ligand 1 PD-L1** par les tissus, puis la liaison du PD-L1 au PD-1 va limiter l'activité des LT en retour. Ainsi, dans les conditions physiologiques, la voie PD-1/PD-L1 empêche la stimulation excessive et maintient la tolérance immunitaire en régulant négativement la réponse immunitaire (un **checkpoint** immunomodulateur). Par ailleurs, les souris déficientes en PD-1 développent des maladies auto-immunes, ce qui vient confirmer le rôle immunomodulateur de la voie PD-1/PD-L1. Sous l'induction d'IFN libéré dans le microenvironnement tumoral par les LT, les cellules tumorales surexpriment le PD-L1 à leur surface, ce qui va inhiber l'action antitumorale des LT par liaison au PD-1. L'interruption du mécanisme de résistance impliquant la voie PD-1/PD-L1 est une stratégie

qui a démontré son efficacité dans l'immunothérapie anticancéreuse. Cela permet de rendre leur efficacité antitumorale aux LT. Plusieurs inhibiteurs de *checkpoint* (ICP) bloquant la voie du PD-1/PD-L1 sont aujourd'hui autorisés dans différentes indications ([Annexe 3](#)). L'autorisation de ces traitements a été en grande évolution dans le traitement des cancers.

1.2. Le LAG-3

Le *Lymphocyte activation gene 3* (LAG-3) est une protéine transmembranaire exprimée par les LT aussi bien CD8⁺ que CD4⁺, après leur activation [121]. La structure du LAG-3 présente des similarités avec celle du CD4 : elle présente des séries répétées repliées de façon compacte, appelé domaine protéiques IgG. La seule différence se situe à la partie distale du LAG-3 qui dispose d'une boucle supplémentaire qu'on ne retrouve pas dans les autres protéines de la superfamille des IgG. Cela est cohérent avec le fait que son principal ligand soit le CMH II, le complexe responsable de la présentation des antigènes aux LT CD4⁺. Son domaine intracellulaire contient une séquence d'acide aminés unique (KIEELE), qui lui permet d'exercer un effet négatif sur les fonctions des LT (**Figure 48**).

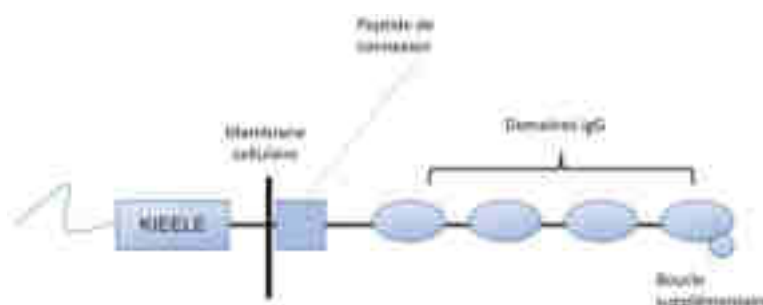


Figure 48 : Structure du LAG-3²⁵

L'expression du LAG-3 par le LT CD4⁺ augmente lorsque le LT CD4⁺ se différencie en LT régulateurs. Le rôle immunomodulateur négatif du LAG-3 a été confirmé par des études *in vitro* qui ont démontré que la déplétion des LT CD4⁺ exprimant le LAG-3 permettait d'augmenter la réactivité des LT CD8⁺ antitumoraux. De plus, lorsque le LAG-3 était bloqué par un anticorps, les fonctions régulatrices des LT *in vivo* étaient atténuées.

D'autre part, sur les LT CD8⁺, le blocage du LAG-3 avait pour effet d'augmenter la prolifération cellulaire et la production de cytokines. Cela a été démontré par des études menées sur des souris déficientes en LAG-3. Des LT CD8⁺ spécifique d'un antigène donné ont été transférés dans des souris exprimant ledit antigène. Les souris ont alors présenté une prolifération des LT et une

²⁵ Figure extraite de « LAG-3 in Cancer Immunotherapy » par Goldberg et al. [121]

production de cytokines accrue. L'utilisation d'un anticorps anti-LAG-3 a donné des résultats similaires.

Sur la base de ces observations, on peut donc estimer que l'utilisation d'un anticorps bloquant le LAG-3 pourrait être une bonne stratégie d'immunothérapie anticancéreuse.

2. Le double blocage de PD-1 et LAG-3 : une stratégie combinatoire prometteuse pour le cancer.

Une étude portant sur des LT en épuisement fonctionnel dans un modèle d'infection virale chronique a démontré que les LT CD8+ « épuisés » pouvaient exprimer plusieurs molécules immunomodulatrices, et que certaines cellules coexprimaient le PD-1 et le LAG-3 [121]. Le blocage simultané du PD-1 et du LAG-3 a amélioré la réponse antivirale par rapport aux blocages seuls de chacune des deux cibles. Cette étude a ensuite été étendue à des modèles de carcinomes ovariens humains. La majorité des LT spécifiques de l'antigène tumoral coexprimaient également le PD-1 et le LAG-3. Cela suggère donc que l'immunothérapie anticancéreuse pourrait nécessiter le blocage simultané de plusieurs récepteurs immunomodulateurs.

En 2022, le **relatimab** fut le premier anticorps bloquant LAG-3 à obtenir une autorisation de la FDA dans le traitement de première ligne des mélanomes avancés, en association avec le **nivolumab** (un anti-PD-1) [122]. Cette autorisation était basée sur les résultats de l'étude RELATIVITY-047. Il s'agit d'une **étude clinique de phase III** qui a pour objectif de déterminer si le relatimab en association avec le nivolumab est plus efficace que le nivolumab seul, dans le traitement des mélanomes non résecables ou métastatiques [123] [124]. Elle incluait des patients présentant un mélanome de stade III ou IV confirmé histologiquement, et qui ne doivent pas avoir reçu de traitement anticancéreux systémique pour le mélanome non résecable ou métastatique (traitement de première ligne). Un échantillon tumoral doit être fourni afin d'évaluer l'expression du PD-1 et du LAG-3. Les patients éligibles étaient randomisés dans deux bras : le premier bras est traité par une dose fixe de 160 mg de relatimab associé à 480 mg de nivolumab, et le deuxième bras est traité par 480 mg de nivolumab en monothérapie. Dans les deux bras les traitements étaient administrés en une perfusion unique de 60 min toutes les 4 semaines. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression. En mars 2021, l'étude a inclus 714 patients (355 dans le bras relatimab-nivolumab et 359 patients dans le bras nivolumab seul). La **survie sans progression** médiane (*voir p.60*) était de 10,1 mois (IC 95% = [6,4 ; 15,7]) dans le bras relatimab-nivolumab et de 4,6 mois (IC 95% = [3,4 ; 5,6]) dans le bras nivolumab avec un HR de 0,75 (IC 95% = [0,62 ; 0,92] p=0.006). En termes de sécurité, malgré le fait que les EI de grade 3-4 attribuables au traitement étaient plus fréquents dans le bras relatimab-nivolumab (18,4% vs 9,7% dans le groupe nivolumab seul), aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté dans le groupe

relatimab-nivolumab. Ces résultats confirment donc le bénéfice supplémentaire de la double inhibition de des récepteurs inhibiteurs par rapport à la monothérapie, et font de l'association relatimab-nivolumab une nouvelle option thérapeutique potentielle pour les patients présentant un mélanome métastatique.

3. Le tobemstomig : un BsAb anti PD-1/LAG-3 dans le traitement des tumeurs solides

Le RO7247669 ou **tobemstomig** est un BsAb actuellement en développement clinique dans différents cancers solides.

3.1. Structure et mécanisme d'action de l'anticorps anti-PD1/LAG3

Ce nouvel anticorps de type IgG-1 est dirigé contre le **PD-1** d'une part, et le contre le **LAG-3** d'autre part. Il a été conçu pour se lier préférentiellement aux LT du microenvironnement tumoral qui coexpriment le PD-1 et le LAG-3. (**Figure 49** ²⁶)



Figure 49 : Structure du tobemstomig

Le tobemstomig bloque l'interaction du PD-1 avec ses ligand PD-L1 et PD-L2, et l'interaction du LAG-3 avec le CMH II afin de restaurer les LT dirigés spécifiquement contre les tumeurs, selon les mécanismes présentés ci-dessus (*Partie 4 1.1 et 1.2*).

Des mutations PG LALA (*voir p.40*) ont été introduites dans le Fc (**Figure 49**) pour prévenir la résistance induite par les macrophages du microenvironnement tumoral [125]. En effet, lorsque l'anticorps reconnaît son antigène, le Fc est reconnu par un FcR présent à la surface des macrophages [126]. Le macrophage va ainsi arracher l'anticorps de sa cible et l'internaliser par trogocytose (un processus par lequel une cellule capture et incorpore une petite portion de membrane appartenant à une autre cellule [127]). La cellule cible va alors échapper à l'effet cytotoxique recherché. L'introduction de la mutation PG LALA au Fc abolit les interactions avec le Fc γ R et empêche ainsi la trogocytose.

²⁶ Extrait de "Clinical activity, safety, and PK/PD from the first in human study (NP41300) of RO7247669, a PD1-LAG3 bispecific antibody" par Rohrberg et al.

3.1.1. L'étude de première administration à l'Homme de l'anticorps anti PD-1/LAG-3

La sécurité et l'activité clinique du **tobemstomig** a est actuellement évaluée dans le cadre de l'étude de sa **première administration à l'Homme** [128], [129]. Il s'agit d'une étude en ouvert, en escalade de doses multiples recrutant des patients présentant les critères suivants :

- Les patients doivent présenter des tumeurs solides malignes avancées et/ou métastatiques, confirmées histologiquement et cytologiquement, pour lesquelles les traitements curatifs ou palliatifs standards (*voir partie 3 2.2*) n'existent pas, ne sont plus efficaces, ou ne sont pas tolérés par le patient.
- Le statut de performance ECOG doit être compris entre 0 et 1 (*voir p.13*)
- Des biopsies fraîches doivent être disponibles
- Les femmes en âge de procréer ainsi les hommes doivent s'abstenir de tout rapport sexuel ou utiliser des méthodes contraceptives afin de mitiger le risque de reprotoxicité et de foetotoxicité.

Les résultats d'une analyse intermédiaire de l'étude ont été présentées en mars 2022 au congrès de l'*European society for medical oncology (ESMO)*. A cette date, l'étude a inclus 35 patients (23 n'ayant jamais reçu d'ICP et 12 ayant déjà été traité par un ICP au précédemment). 40% de ces patients avaient au moins 3 lignes de traitements systémique antérieurs et 34% avaient déjà été traités précédemment par des ICP.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la **sécurité et la tolérance** du tobemstomig. La majorité des EI observés étaient de grade 1-2. Des EI de grade 3 attribuables au traitement sont apparus chez 6 patients (17,1%). Il n'a pas été observé d'EI de grade 4-5 attribuables au traitement, ni de toxicité limitant la dose.

Un objectif secondaire est d'évaluer l'**activité antitumorale**. L'**ORR** (*voir p.29*) était de 17,1% et le **DCR** (*voir p.72*) était de 51,4%. Ces réponses ont été observées aussi bien chez des patients qui n'ont jamais reçu d'IPC (4/23) que chez les patients qui en avaient déjà reçu (2/12)

Il a donc été conclu que le tobemstomig avait un profil de sécurité favorable lors de cette phase d'escalade de dose et que son activité antitumorale est prometteuse. Des évaluations de la sécurité, de l'efficacité et de pharmacocinétique sur des cohortes d'extension sont actuellement en cours.

4. Perspectives pour les immunomodulateurs doubles

Pour conclure sur cette dernière partie, on peut dire que les **immunomodulateurs doubles** sont une classe de BsAb intéressante, développée pour avoir un effet de synergie en inhibant

simultanément deux récepteurs immunomodulateurs. Inspiré du succès clinique des anti PD-1/PD-L1, le nombre d'anticorps de cette classe dirigés contre le PD-1/PDL-1 et un autre récepteur immunomodulateur tel que le LAG-3 devrait augmenter dans les années à venir, et leurs indications devrait également s'élargir à un grand nombre de cancers. Le tobemstomig présenté précédemment, par exemple, fait actuellement l'objet d'études cliniques dans le traitement des cancers gastointestinaux, du mélanome et du cancer du poumon non à petites cellules.

Conclusion

Le nombre de BsAb dont l'utilisation est envisagée en immunothérapie anticancéreuse a considérablement augmenté ces dernières années. La plupart d'entre eux sont aujourd'hui en phase de développement clinique précoce, ce qui implique que leur sécurité et leur efficacité reste à confirmer.

La plus grande classe de BsAb est représentée par les anticorps bispécifiques engageant les LT. Leur développement clinique est souvent motivé par la recherche d'alternatives aux traitements existants, auxquelles les cellules cancéreuses sont résistantes. Les contraintes de sécurité semblent être le plus grand défi de cette classe, avec notamment le risque de SRC accru. Les BsAb engageant les LT présentent également une faible efficacité dans les cancers solides. C'est la raison pour laquelle la majorité est développée dans les cancers liquides.

Les anticorps bispécifiques engageant les cellules NK sont également une classe de BsAb dotée d'un mécanisme d'action novateur qui pourrait en faire une pierre angulaire dans la prise en charge des cancers. Ils visent à pallier les limitations de l'efficacité des traitements standards actuels. Ils semblent être mieux tolérés que les anticorps bispécifiques engageant les LT, mais la majorité est encore en phase de développement précoce, donc il est assez difficile de conclure à une véritable efficacité clinique. Il est alors nécessaire de réaliser des évaluations cliniques supplémentaires, étudiant des associations médicamenteuses qui pourraient contourner les mécanismes de résistances en cause dans la faible efficacité des BsAb de cette classe en monothérapie.

Les immunomodulateurs dirigés contre les tumeurs, quant à eux, constituent une classe de BsAb qui pourrait potentiellement résoudre un grand nombre de problèmes de sécurité et d'efficacité, car leur format est en général pensé pour que l'activité soit localisée dans le microenvironnement tumoral, et qu'elle n'ait lieu qu'en présence de l'antigène tumoral. Cela laisse la possibilité de développer des anticorps plus efficaces tout en maintenant une sécurité acceptable.

Enfin, les immunomodulateurs doubles sont une classe de BsAb intéressante, développée pour créer un effet de synergie en inhibant simultanément deux récepteurs immunomodulateurs. Une efficacité supérieure à celle des ICP existants est alors attendue. Toutefois, un potentiel inconvénient de cette classe pourrait être le risque de toxicité, du fait de la forte activation immunitaire.

Dans ce travail nous avons abordé les exemples du blinatumomab dans la LAL B en rechute ou réfractaire ; du cevostamab dans le MM en rechute ou réfractaire ; du mosunetuzumab et du glofitamab dans les LNH B en rechute ou réfractaire ; de l'AFM13 dans le LH en rechute ou

réfractaire ; du PRS-343 dans les tumeurs solides HER-2+ non résecable, localement avancée et /ou métastatique ; et enfin du tobemstomig dans les tumeurs solides avancés ou métastatiques. Pour répondre à la problématique « **quelles sont les promesses des anticorps bispécifiques et qu'en est-il des résultats en clinique ?** », on peut donc dire que les anticorps bispécifiques sont des thérapies innovantes, qui se positionnent pour la plupart dans la prise en charge de stades ou de types de cancers encore difficilement curables : ils ont été conçus dans la promesse de pallier les limitations des traitements existants. Les résultats des études cliniques portant sur ces anticorps ont globalement démontré que leur profil de sécurité était prédictible et gérable, et qu'ils présentaient des prémices d'efficacité antitumorale, qui peuvent déjà prédire un bénéfice pour les patients présentant des cancers jusqu'alors de mauvais pronostics.

Dans les années à venir, de nouvelles données cliniques devraient venir compléter celles déjà disponibles, afin de mieux comprendre le potentiel des anticorps bispécifiques dans l'immunothérapie anticancéreuse. L'exploitation de ce potentiel pourrait permettre aux laboratoires d'accéder à des marchés importants, à condition d'investir judicieusement dans la recherche et le développement pour développer des produits efficaces et sûrs, afin de rester compétitifs et obtenir des avantages concurrentiels.

Bibliographie

- [1] « Cancer ». Consulté le: 20 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [2] H. Sung *et al.*, « Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries », *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 71, n° 3, p. 209-249, mai 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [3] D. Hanahan et R. A. Weinberg, « Hallmarks of Cancer: The Next Generation », *Cell*, vol. 144, n° 5, p. 646-674, mars 2011, doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [4] D. S. Chen et I. Mellman, « Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point », *Nature*, vol. 541, n° 7637, p. 321-330, janv. 2017, doi: 10.1038/nature21349.
- [5] « Cancer : les traitements et les soins de support | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer ». Consulté le: 20 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-les-traitements-et-les-soins-de-support>
- [6] « Immunothérapie des cancers · Inserm, La science pour la santé », Inserm. Consulté le: 21 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/immunotherapie-cancers/>
- [7] « CAR-T cells : des médicaments prometteurs, que la HAS réévaluera pour en confirmer le potentiel », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 6 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2970845/fr/car-t-cells-des-medicaments-prometteurs-que-la-has-reevaluera-pour-en-confirmer-le-potentiel
- [8] Soulas Pauline, « Les immunoglobulines », Faculté de pharmacie de Strasbourg, 1 février 2019.
- [9] U. Brinkmann et R. E. Kontermann, « Bispecific antibodies », *Science*, vol. 372, n° 6545, p. 916-917, mai 2021, doi: 10.1126/science.abg1209.
- [10] E. Dahlén, N. Veitonmäki, et P. Norlén, « Bispecific antibodies in cancer immunotherapy », *Ther. Adv. Vaccines Immunother.*, vol. 6, n° 1, p. 3-17, févr. 2018, doi: 10.1177/2515135518763280.
- [11] « Services de développement d'anticorps bispécifiques », ProteoGenix. Consulté le: 7 décembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.proteogenix.science/fr/anticorps-therapeutiques/anticorps-bispecifiques/>
- [12] Soulas Pauline, « Ontogénie des lymphocytes T », Université de Strasbourg, 24 mars 2019.
- [13] « Figure 3.2: The TCR structure, comparison and the CD3 complex: In this... », ResearchGate. Consulté le: 15 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/The-TCR-structure-comparison-and-the-CD3-complex-In-this-picture-we-can-see-the_fig2_332697445
- [14] L. Fornecker, « Leucémies aigües », Université de Strasbourg, 1 octobre 2018.
- [15] « lymphoblaste - LAROUSSE ». Consulté le: 6 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/lymphoblaste/14294>
- [16] « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. ».
- [17] P. A. Brown *et al.*, « Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology », *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, vol. 19, n° 9, p. 1079-1109, sept. 2021, doi: 10.6004/jnccn.2021.0042.
- [18] « Recommandations Leucémies aiguës de l'adulte », VIDAL. Consulté le: 13 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/leucemies-aigues-de-l-adulte-4055.html>
- [19] « InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Cancers du sang - Hémopathies - Leucémie Aiguës (LA) - Traitements - Leucémie lymphoblastique ». Consulté le: 18 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur:

<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemies-aigues/traitements/leucemie-lymphoblastique.html/>

- [20] « Chimiothérapie anticancéreuse : les anthracyclines pourraient aussi renforcer l'immunité », VIDAL. Consulté le: 15 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/13095-chimiotherapie-anticancereuse-les-anthracyclines-pourraient-aussi-renforcer-l-immunite.html>
- [21] « Vincristine : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 15 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/vincristine-6902.html>
- [22] « Cyclophosphamide : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 15 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cyclophosphamide-1145.html>
- [23] « Asparaginase : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 15 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/asparaginase-3877.html>
- [24] Bourel Line, « Les traitements antituoraux », Faculté de pharmacie de Strasbourg, 5 février 2020.
- [25] « Leucémie aiguë lymphoblastique - Hématologie et oncologie », Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le: 15 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/leuc%C3%A9mies/leuc%C3%A9mie-aigu%C3%AB-lymphoblastique>
- [26] « Clofarabine : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 1 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/clofarabine-22940.html>
- [27] « CD19 CD19 molecule [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI ». Consulté le: 27 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/930>
- [28] S. Raponi *et al.*, « Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases », *Leuk. Lymphoma*, vol. 52, n° 6, p. 1098-1107, juin 2011, doi: 10.3109/10428194.2011.559668.
- [29] P. Chames et T. Wurch, « Les anticorps et *scaffold* bispécifiques, des médicaments innovants en oncologie impliquant le ciblage des cellules immunitaires », *médecine/sciences*, vol. 35, n° 12, p. 1072-1082, déc. 2019, doi: 10.1051/medsci/2019242.
- [30] D. Nagorsen, P. Kufer, P. A. Baeuerle, et R. Bargou, « Blinatumomab: A historical perspective », *Pharmacol. Ther.*, vol. 136, n° 3, p. 334-342, déc. 2012, doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.013.
- [31] « blincyto-epar-product-information_fr.pdf ». Consulté le: 13 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_fr.pdf
- [32] « Newsletter DITEP – janvier 2021 », Gustave Roussy. Consulté le: 28 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/newsletter-ditep-janvier-2021>
- [33] Amgen Research (Munich) GmbH, « An Open Label, Multicenter, Phase II Study to Evaluate Efficacy and Safety of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) », [clinicaltrials.gov, Clinical trial registration study/NCT01466179](https://clinicaltrials.gov/clinical-trial-registration-study/NCT01466179), juill. 2017. Consulté le: 27 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01466179>
- [34] M. S. Topp *et al.*, « Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study », *Lancet Oncol.*, vol. 16, n° 1, p. 57-66, janv. 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(14)71170-2.
- [35] « Sous-section 1 : Vigilance. (Articles R1123-45 à R1123-61) - Légifrance ». Consulté le: 31 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006196156>

- [36] « Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) - Study Results - ClinicalTrials.gov ». Consulté le: 20 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02013167>
- [37] H. Kantarjian *et al.*, « Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, n° 9, p. 836-847, mars 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1609783.
- [38] « ECOG Performance Status Scale », ECOG-ACRIN Cancer Research Group. Consulté le: 17 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
- [39] A. Shimabukuro-Vornhagen *et al.*, « Cytokine release syndrome », *J. Immunother. Cancer*, vol. 6, p. 56, juin 2018, doi: 10.1186/s40425-018-0343-9.
- [40] D. T. Teachey *et al.*, « Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy », *Blood*, vol. 121, n° 26, p. 5154-5157, juin 2013, doi: 10.1182/blood-2013-02-485623.
- [41] Children's Oncology Group, « Standard Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103285), Clinical trial registration NCT00103285, juin 2021. Consulté le: 31 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103285>
- [42] « roactemra-epar-product-information_fr.pdf ». Consulté le: 10 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_fr.pdf
- [43] « NCI Search Results - NCI ». Consulté le: 3 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/search/results>
- [44] « L. Fornecker « Myelome », Université de Strasbourg, 2018. »
- [45] J. R. Mikhael *et al.*, « Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013 », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 88, n° 4, p. 360-376, avr. 2013, doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
- [46] M. A. Dimopoulos *et al.*, « Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† », *Ann. Oncol.*, vol. 32, n° 3, p. 309-322, mars 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014.
- [47] S. Lee, « Traitement de soutien du myélome multiple », Société canadienne du cancer. Consulté le: 15 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/multiple-myeloma/treatment/supportive-therapy>
- [48] « Lénalidomide : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 7 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/lenalidomide-22889.html>
- [49] « Myélome multiple, myélome réfractaire, CAR-T, idécabtagène vicleucel, BCMA, teclistamab, DuoBody, belantamab mafodotin ». Consulté le: 16 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/avenir/l-immunotherapie.html/>
- [50] « Vénétoclax : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 16 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/venetoclax-24942.html>
- [51] EMA, « Nexpovio », European Medicines Agency. Consulté le: 16 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexpovio>
- [52] « blenrep-epar-product-information_fr.pdf ». Consulté le: 16 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blenrep-epar-product-information_fr.pdf
- [53] « McMMAF (Maleimidocaproyl monométhylauristatin F) ». Consulté le: 16 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.glpbio.com/fr/mcmmaf-maleimidocaproyl-monomethylauristatin-f.html>

- [54] EMA, « EU/3/21/2424 », European Medicines Agency. Consulté le: 22 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2424>
- [55] A. G. Polson, « Expression pattern of the human FcRH/IRTA receptors in normal tissue and in B-chronic lymphocytic leukemia », *Int. Immunol.*, vol. 18, n° 9, p. 1363-1373, juill. 2006, doi: 10.1093/intimm/dxl069.
- [56] J. Li *et al.*, « Membrane-Proximal Epitope Facilitates Efficient T Cell Synapse Formation by Anti-FcRH5/CD3 and Is a Requirement for Myeloma Cell Killing », *Cancer Cell*, vol. 31, n° 3, p. 383-395, mars 2017, doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.001.
- [57] « Roche (RHHBY) Presents At 62nd Virtual Annual Meeting of ASH - Slideshow (OTCMKTS:RHHBY) | Seeking Alpha ». Consulté le: 17 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://seekingalpha.com/article/4393782-roche-rhhby-presents-62nd-virtual-annual-meeting-of-ash-slideshow>, <https://seekingalpha.com/article/4393782-roche-rhhby-presents-62nd-virtual-annual-meeting-of-ash-slideshow>
- [58] Genentech, Inc., « An Open-Label, Multicenter, Phase I Trial Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Doses of Cevostamab (BFCR4350A) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration study/NCT03275103, oct. 2022. Consulté le: 17 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03275103>
- [59] « Cevostamab Becomes More Efficacious With Double Step-Up Dosing in Pretreated R/R Myeloma », Cancer Network. Consulté le: 2 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancernetwork.com/view/cevostamab-becomes-more-efficacious-with-double-step-up-dosing-in-pretreated-r-r-myeloma>
- [60] « Cevostamab for relapsed/refractory multiple myeloma ». Consulté le: 21 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://multiplemyelomahub.com/medical-information/cevostamab-for-relapsedrefractory-multiple-myeloma>
- [61] « Definition of overall response rate - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI ». Consulté le: 22 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/overall-response-rate>
- [62] « Guide ALD du LNH de l'adulte ». Consulté le: 14 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald_30_guide_lnh_final_web_2012-06-11_13-25-17_16.pdf
- [63] « Comprendre les lymphomes non hodgkiniens 2019 ».
- [64] « Key Statistics for Non-Hodgkin Lymphoma ». Consulté le: 14 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/about/key-statistics.html>
- [65] « Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine ». Consulté le: 23 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=Ann%20Arbor%20%28classification%29>
- [66] « Recommandations Lymphome non hodgkinien ganglionnaire de l'adulte », VIDAL. Consulté le: 24 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/lymphome-non-hodgkinien-ganglionnaire-de-l-adulte-4035.html>
- [67] M. Engelhard, « Anti-CD20 antibody treatment of non-Hodgkin lymphomas », *Clin. Immunol.*, vol. 172, p. 101-104, nov. 2016, doi: 10.1016/j.clim.2016.08.011.
- [68] A. Viardot *et al.*, « Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma », *Blood*, vol. 127, n° 11, p. 1410-1416, mars 2016, doi: 10.1182/blood-2015-06-651380.
- [69] « Actualites dans la LLC et les lymphomes de bas grade.pdf ».
- [70] « [tecentriq-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_fr.pdf) ». Consulté le: 20 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_fr.pdf

- [71] Genentech, Inc., « An Open-Label, Multicenter, Phase I/II Trial Evaluating the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Escalating Doses of Mosunetuzumab (BTCT4465A) as a Single Agent and Combined With Atezolizumab in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/clinical-trial/registration/NCT02500407), Clinical trial registration NCT02500407, mars 2022. Consulté le: 24 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02500407>
- [72] L. E. Budde *et al.*, « Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study », *J. Clin. Oncol.*, déc. 2021, doi: 10.1200/JCO.21.00931.
- [73] L. E. Budde *et al.*, « Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study », *J. Clin. Oncol.*, vol. 40, n° 5, p. 481-491, févr. 2022, doi: 10.1200/JCO.21.00931.
- [74] « Definition of MTD - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI ». Consulté le: 15 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/mtd>
- [75] I. U.-T. D. RESERVES, « Orphanet: Glofitamab ». Consulté le: 29 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=611361
- [76] M. Bacac *et al.*, « CD20-TCB with Obinutuzumab Pretreatment as Next-Generation Treatment of Hematologic Malignancies », *Clin. Cancer Res.*, vol. 24, n° 19, p. 4785-4797, oct. 2018, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0455.
- [77] F. Lussana, G. Gritti, et A. Rambaldi, « Immunotherapy of Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma With T Cell-Redirected Bispecific Antibodies », *J. Clin. Oncol.*, vol. 39, n° 5, p. 444-455, févr. 2021, doi: 10.1200/JCO.20.01564.
- [78] T. Schlothauer *et al.*, « Novel human IgG1 and IgG4 Fc-engineered antibodies with completely abolished immune effector functions », *Protein Eng. Des. Sel.*, vol. 29, n° 10, p. 457-466, oct. 2016, doi: 10.1093/protein/gzw040.
- [79] M. J. Dickinson *et al.*, « Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 387, n° 24, p. 2220-2231, déc. 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2206913.
- [80] M. J. Dickinson *et al.*, « Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 387, n° 24, p. 2220-2231, déc. 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2206913.
- [81] « CE 50 ». Consulté le: 16 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: http://www.donnees.rhone-alpes.developpement-durable.gouv.fr/bassin_rmc/rdbrmc/glossaire/CE50.htm
- [82] M. Hutchings *et al.*, « Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial », *J. Clin. Oncol.*, mars 2021, doi: 10.1200/JCO.20.03175.
- [83] Hoffmann-La Roche, « A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Tolerability and Pharmacokinetics of Escalating Doses of Glofitamab (RO7082859) as a Single Agent and in Combination With Obinutuzumab Administered After a Fixed, Single Dose Pre-Treatment of Obinutuzumab (Gazyva®/Gazyvaro™) in Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/clinical-trial/registration/NCT03075696), Clinical trial registration NCT03075696, mars 2022. Consulté le: 24 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03075696>
- [84] DGOS ;DGS, « Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle », Ministère de la Santé et de la Prévention. Consulté le: 21 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
- [85] « ATU/RTU - Glofitamab - ANSM ». Consulté le: 10 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/glofitamab>

- [86] R. T. Hoppe *et al.*, « Hodgkin Lymphoma, Version 2.2015 », *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, vol. 13, n° 5, p. 554-586, mai 2015, doi: 10.6004/jnccn.2015.0075.
- [87] L.-M. Fornecker et M.-P. Ledoux, « Lymphomes Leucémie Lymphoïde Chronique », Université de Strasbourg, 11 septembre 2019.
- [88] « Lymphomes - symptômes, causes, traitements et prévention », VIDAL. Consulté le: 23 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/lymphomes.html>
- [89] « Hodgkin Lymphoma - Cancer Stat Facts », SEER. Consulté le: 24 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>
- [90] France lymphome espoir et Institut national du cancer, Éd., *Comprendre le lymphome hodgkinien*, Nouvelle éd. [Boulogne-Billancourt] [Paris] France lymphome espoir: Institut national du cancer, 2014.
- [91] « Bléomycine : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 31 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bleomycine-6692.html>
- [92] « Vinblastine : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 31 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/vinblastine-6901.html>
- [93] « Dacarbazine : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 3 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dacarbazine-3873.html>
- [94] « étoposide : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 31 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/etoposide-1433.html>
- [95] « adcetris-epar-product-information_fr.pdf ». Consulté le: 13 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_fr.pdf
- [96] L. L. Lanier, J. J. Ruitenberg, et J. H. Phillips, « Functional and biochemical analysis of CD16 antigen on natural killer cells and granulocytes. », p. 9.
- [97] J. Wu, J. Fu, M. Zhang, et D. Liu, « AFM13: a first-in-class tetravalent bispecific anti-CD30/CD16A antibody for NK cell-mediated immunotherapy », *J. Hematol. Oncol. J Hematol Oncol*, vol. 8, n° 1, p. 96, déc. 2015, doi: 10.1186/s13045-015-0188-3.
- [98] H. Muta et E. R. Podack, « CD30: from basic research to cancer therapy », *Immunol. Res.*, vol. 57, n° 0, p. 151-158, déc. 2013, doi: 10.1007/s12026-013-8464-1.
- [99] A. Hombach *et al.*, « A CD16/CD30 bispecific monoclonal antibody induces lysis of hodgkin's cells by unstimulated natural killer cells In AND In vivo », *Int. J. Cancer*, vol. 55, n° 5, p. 830-836, 1993, doi: 10.1002/ijc.2910550523.
- [100] A. Perani, « Cultures d'hybridomes: production d'anticorps monoclonaux, étude de l'apoptose et application à la toxicité de surfactifs ».
- [101] A. Sickmann, « Affimed Announces FDA Granted Orphan Drug Designation for Lead Innate Cell Engager AFM13 for the Treatment of T-cell Lymphoma », Affimed. Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.affimed.com/affimed-announces-fda-granted-orphan-drug-designation-for-lead-innate-cell-engager-afm13-for-the-treatment-of-t-cell-lymphoma/>
- [102] A. Rothe *et al.*, « A phase 1 study of the bispecific anti-CD30/CD16A antibody construct AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma », *Blood*, vol. 125, n° 26, p. 4024-4031, juin 2015, doi: 10.1182/blood-2014-12-614636.
- [103] Affimed GmbH, « A Pharmacodynamically-Guided Dose Escalation Phase I Study to Assess the Safety of AFM13 (Recombinant Antibody Construct Against Human CD30 and CD16A) in Patients With Refractory and/or Relapsed Hodgkin Lymphoma », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration study/NCT01221571, juin 2013. Consulté le: 7 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01221571>

- [104] S. Sasse *et al.*, « AFM13 in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: final results of an open-label, randomized, multicenter phase II trial », *Leuk. Lymphoma*, vol. 63, n° 8, p. 1871-1878, juill. 2022, doi: 10.1080/10428194.2022.2095623.
- [105] P. D. A. Engert, « GHSG-AFM13 An Open-label, Randomized, Multicenter Phase II Trial With AFM13 in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT02321592, nov. 2020. Consulté le: 17 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02321592>
- [106] F. Vari *et al.*, « Immune evasion via PD-1/PD-L1 on NK cells and monocyte/macrophages is more prominent in Hodgkin lymphoma than DLBCL », *Blood*, vol. 131, n° 16, p. 1809-1819, avr. 2018, doi: 10.1182/blood-2017-07-796342.
- [107] « Définition tumeur solide ». Consulté le: 18 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/T/tumeur-solide>
- [108] « Types et stades des cancers - Qu'est-ce qu'un cancer ? » Consulté le: 18 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu'est-ce-qu'un-cancer/Types-et-stades-des-cancers>
- [109] « Panorama des cancers en France édition 2022 ».
- [110] « Définition classification TNM ». Consulté le: 28 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/classification-TNM>
- [111] Levêque Dominique, « Démarche thérapeutique en oncologie », Faculté de pharmacie de Strasbourg, 2020.
- [112] A. M. J. Kim, M. R. Nemeth, et S.-O. Lim, « 4-1BB: A promising target for cancer immunotherapy », *Front. Oncol.*, vol. 12, 2022, Consulté le: 30 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.968360>
- [113] D. S. Vinay et B. S. Kwon, « 4-1BB (CD137), an inducible costimulatory receptor, as a specific target for cancer therapy », *BMB Rep.*, vol. 47, n° 3, p. 122-129, mars 2014, doi: 10.5483/BMBRep.2014.47.3.283.
- [114] M. J. Hinner *et al.*, « Tumor-Localized Costimulatory T-Cell Engagement by the 4-1BB/HER2 Bispecific Antibody-Anticalin Fusion PRS-343 », *Clin. Cancer Res.*, vol. 25, n° 19, p. 5878-5889, oct. 2019, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3654.
- [115] « NF-κB Luciferase Reporter (Luc) - Jurkat Recombinant Cell Line ». Consulté le: 8 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://bpsbioscience.com/nf-kb-luciferase-reporter-luc-jurkat-cell-line-60651>
- [116] G. Ku *et al.*, « 525O A phase I dose escalation study of PRS-343, a HER2/4-1BB bispecific molecule, in patients with HER2-positive malignancies », *Ann. Oncol.*, vol. 31, p. S462-S463, sept. 2020, doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.639.
- [117] Pieris Pharmaceuticals, Inc., « A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study of PRS-343 in Patients With HER2-Positive Advanced or Metastatic Solid Tumors », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT03330561, janv. 2022. Consulté le: 12 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03330561>
- [118] A. Delgado et A. K. Guddati, « Clinical endpoints in oncology - a primer », *Am. J. Cancer Res.*, vol. 11, n° 4, p. 1121-1131, avr. 2021.
- [119] C. Blank, T. F. Gajewski, et A. Mackensen, « Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy », *Cancer Immunol. Immunother.*, vol. 54, n° 4, p. 307-314, avr. 2005, doi: 10.1007/s00262-004-0593-x.
- [120] K. M. Zak *et al.*, « Structure of the Complex of Human Programmed Death 1, PD-1, and Its Ligand PD-L1 », *Struct. Lond. Engl. 1993*, vol. 23, n° 12, p. 2341-2348, déc. 2015, doi: 10.1016/j.str.2015.09.010.
- [121] M. V. Goldberg et C. G. Drake, « LAG-3 in Cancer Immunotherapy », *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, vol. 344, p. 269-278, 2011, doi: 10.1007/82_2010_114.
- [122] « LAG3 inhibitors are changing the landscape of immunotherapy », *Daily Reporter*. Consulté le: 20 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://dailyreporter.esmo.org/esmo-congress-2022/editorial/lag3-inhibitors-are-changing-the-landscape-of-immunotherapy>

- [123] Bristol-Myers Squibb, « A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined With Nivolumab Versus Nivolumab in Participants With Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03470922), Clinical trial registration NCT03470922, sept. 2022. Consulté le: 13 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03470922>
- [124] H. A. Tawbi *et al.*, « Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 386, n° 1, p. 24-34, janv. 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2109970.
- [125] K. Rohrberg *et al.*, « Clinical activity, safety, and PK/PD from the first in human study (NP41300) of RO7247669, a PD1-LAG3 bispecific antibody », p. 1.
- [126] R. P. Taylor et M. A. Lindorfer, « Fcγ-receptor-mediated trogocytosis impacts mAb-based therapies: historical precedence and recent developments », *Blood*, vol. 125, n° 5, p. 762-766, janv. 2015, doi: 10.1182/blood-2014-10-569244.
- [127] « Trogocytose | FranceTerme | Culture ». Consulté le: 18 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.culture.fr/franceterme/terme/COGB359>
- [128] Hoffmann-La Roche, « An Open Label, Multicenter, Dose Escalation, Phase 1 Study to Evaluate Safety/Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Anti Tumor Activity of RO7247669, a PD1-LAG3 Bispecific Antibody, in Patients With Advanced and/or Metastatic Solid Tumors », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04140500), Clinical trial registration NCT04140500, oct. 2022. Consulté le: 12 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04140500>
- [129] K. S. Rohrberg *et al.*, « 745P Clinical activity, safety, and PK/PD from the first in human study (NP41300) of RO7247669, a PD1-LAG3 bispecific antibody », *Ann. Oncol.*, vol. 33, p. S884-S885, sept. 2022, doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.871.
- [130] « InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Immunothérapie - Lever l'immunosuppression - synapse immunitaire - microbiote - Akkermansia muciniphila ». Consulté le: 11 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-inhibiteurs-de-points-de-contrôle.html/>

Annexe 1 : Critères CTCAE version 4.0

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Blood and lymphatic system disorders	10002272	Anemia	Lack of enough red blood cells (anemia)
Blood and lymphatic system disorders	10005329	Blood and lymphatic system disorders - Other, [add AE here]	N/A
Blood and lymphatic system disorders	10048580	Bone marrow hypocellula	Decreased number of blood cells in the bone marrow
Blood and lymphatic system disorders	10013442	Disseminated intravascular coagulation	Abnormal blood clotting and/or bleeding
Blood and lymphatic system disorders	10016288	Febrile neutropenia	Fever associated with dangerously low levels of a type of white blood cell (neutrophils)
Blood and lymphatic system disorders	10019491	Hemolysis	Destruction of red blood cells
Blood and lymphatic system disorders	10019515	Hemolytic uremic syndrome	Collection of signs including hemolytic anemia (destruction of red blood cells), kidney failure and a low platelet (a type of blood cell that helps to clot blood) count
Blood and lymphatic system disorders	10024378	Leukocytosis	Increased number of white blood cells (leukocytes) in the peripheral blood
Blood and lymphatic system disorders	10025182	Lymph node pain	Painful sensation in a lymph node
Blood and lymphatic system disorders	10041633	Spleen disorder	Abnormality of the spleen
Blood and lymphatic system disorders	10043648	Thrombotic thrombocytopenic purpura	Formation of blood clots in small blood vessels around the body that leads to a low platelet (a type of blood cell that helps to clot blood) count
Cardiac disorders	10051592	Acute coronary syndrome	Collection of signs and symptoms that indicate sudden heart disease in which the heart does not get enough oxygen. Sudden symptoms such as chest pain, shortness of breath, or fainting could indicate heart disease and should be reported right away. Signs such as abnormal EKG and blood tests can confirm damage to the heart.
Cardiac disorders	10061589	Aortic valve disease	Abnormal function of the aortic valve (one of the four valves in the heart)
Cardiac disorders	10003586	Asystole	Type of cardiac arrest
Cardiac disorders	10003658	Atrial fibrillation	Abnormally fast irregular heartbeat involving the upper chambers of the heart (atria)
Cardiac disorders	10003662	Atrial flutter	Abnormally fast regular heartbeat involving the upper chambers of the heart (atria)
Cardiac disorders	10003673	Atrioventricular block complete	Irregular heartbeat. A complete blockage of electrical signals from the upper chambers of the heart (atria) to the lower chambers. (ventricle)
Cardiac disorders	10003674	Atrioventricular block first degree	Delay of electrical signals as they pass through the heart's conduction system. Generally no clinical symptoms are associated with this and it is determined by EKG pattern.
Cardiac disorders	10007515	Cardiac arrest	The heart stops pumping blood
Cardiac disorders	10007541	Cardiac disorders - Other, [add AE here]	N/A
Cardiac disorders	10008481	Chest pain - cardiac	Sudden onset of chest pain due to not enough blood going to the heart
Cardiac disorders	10010276	Conduction disorder	Abnormality of the the conduction (the progression of electrical impulses through the heart which cause the heart to beat) of the heart
Cardiac disorders	10010783	Constrictive pericarditis	Inflammation (swelling and redness) of the sac-like covering of the heart (the pericardium) causing abnormal heart function
Cardiac disorders	10019279	Heart failure	Heart failure: inability of the heart to adequately pump blood to supply oxygen to the body
Cardiac disorders	10069501	Left ventricular systolic dysfunction	Decrease in heart's ability to pump blood during the "active" phase of the heartbeat (systole)
Cardiac disorders	10061532	Mitral valve disease	Defect in mitral valve (a valve in the heart that lies between the left atrium [upper chamber] and the left ventricle [lower chamber]) structure or function
Cardiac disorders	10027786	Mobitz (type) II atrioventricular block	Irregular heartbeat. A delay or blockage of electrical signals from one part of the heart (atrium) to another (ventricle). Missed heartbeats occur suddenly and unexpectedly. Determined by EKG pattern.
Cardiac disorders	10027787	Mobitz type I	Irregular heartbeat, delay, or blockage of electrical signals from one part of the heart (atrium) to another (ventricle). The electrical impulses are delayed further and further with each heartbeat until a beat is skipped entirely. Determined by EKG pattern.
Cardiac disorders	10028596	Myocardial infarction	Heart attack caused by a blockage or decreased blood supply to the heart
Cardiac disorders	10028606	Myocarditis	Inflammation (swelling and redness) of the heart muscle
Cardiac disorders	10033557	Palpitations	Unpleasant sensation of irregular and/or forceful beating of the heart
Cardiac disorders	10034040	Paroxysmal atrial tachycardia	Period of very rapid and regular heartbeats that begins and ends suddenly
Cardiac disorders	10034474	Pericardial effusion	Fluid in the sac around the heart
Cardiac disorders	10053565	Pericardial tamponade	Compression of the heart that occurs when blood or fluid builds up in the space between the myocardium (the muscle of the heart) and the pericardium (the outer covering sac of the heart) preventing enough blood delivery
Cardiac disorders	10034484	Pericarditis	Inflammation (swelling and redness) of the sac around the heart
Cardiac disorders	10061541	Pulmonary valve disease	Problem that affects the pulmonary valve (a valve between the heart and the artery that leads to the lungs)
Cardiac disorders	10038748	Restrictive cardiomyopathy	Stiffness in the heart preventing the heart chambers to properly fill with blood
Cardiac disorders	10058597	Right ventricular dysfunction	Failure of the right lower chamber of the heart (ventricle) caused by long-term high blood pressure in the lungs
Cardiac disorders	10040639	Sick sinus syndrome	Collection of heart rhythm signs/symptoms that include: Sinus bradycardia (a slow heartbeat), Tachycardias (a fast heartbeat), Bradycardia-tachycardia (an alternating slow and fast heart rhythms)
Cardiac disorders	10040741	Sinus bradycardia	Slow heartbeat; regular rhythm
Cardiac disorders	10040752	Sinus tachycardia	Fast heartbeat; regular rhythm
Cardiac disorders	10042604	Supraventricular tachycardia	Fast heartbeat usually originating in an area located above the ventricles
Cardiac disorders	10061389	Tricuspid valve disease	Defect in the function of the tricuspid valve (a valve between the right upper [atria] and lower chambers [ventricles] of the heart)
Cardiac disorders	10047281	Ventricular arrhythmia	Irregular heartbeat resulting from an abnormality in the one of the lower chambers of the heart (ventricle)

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Cardiac disorders	10047290	Ventricular fibrillation	Ventricular fibrillation: irregular heartbeat that involves the lower chambers of the heart (ventricles) that results in uncoordinated contraction of the heart; life threatening and potentially fatal, needing immediate attention
Cardiac disorders	10047302	Ventricular tachycardia	Rapid heartbeat of one of the lower chambers (ventricle) of the heart; regular rhythm but potentially life-threatening, needs immediate attention
Cardiac disorders	10048015	Wolff-Parkinson-White syndrome	Rapid heart rate caused by extra electrical pathway in the hear
Congenital, familial and genetic disorders	10010331	Congenital, familial and genetic disorders - Other, [add AE here]	N/A
Ear and labyrinth disorders	10013993	Ear and labyrinth disorders - Other, [add AE here]	N/A
Ear and labyrinth disorders	10014020	Ear pain	Earache or ear pain
Ear and labyrinth disorders	10065837	External ear inflammation	Inflammation (swelling and redness) of the skin of outer ear and canal
Ear and labyrinth disorders	10065785	External ear pain	Painful sensation in the external ear regio
Ear and labyrinth disorders	10019245	Hearing impaired	Hearing loss
Ear and labyrinth disorders	10065838	Middle ear inflammation	Inflammation (swelling and redness) to the middle ea
Ear and labyrinth disorders	10043882	Tinnitus	Noise in the ears, such as ringing, buzzing, roaring, clickin
Ear and labyrinth disorders	10047340	Vertigo	Feeling of spinning or whirling
Ear and labyrinth disorders	10047386	Vestibular disorder	Problem of the inner ear that can cause dizziness, imbalance, nausea, and vision problems
Endocrine disorders	10001367	Adrenal insufficiency	Inability of the adrenal glands (triangle-shaped glands located on top of the kidneys) to produce a normal quantity of hormones
Endocrine disorders	10011655	Cushingoid	Problem characterized by signs that resemble Cushing's disease or syndrome due to too much steroids
Endocrine disorders	10012205	Delayed puberty	Unusually late sexual maturit
Endocrine disorders	10014698	Endocrine disorders - Other, [add AE here]	N/A
Endocrine disorders	10018746	Growth accelerated	Growth greater than expected for age
Endocrine disorders	10020705	Hyperparathyroidism	High level of hormone of the parathyroid glands causing high blood calcium levels (hypercalemia) and low blood phosphate (hypophosphaemia)
Endocrine disorders	10020850	Hyperthyroidism	Abnormally high level of thyroid gland hormon
Endocrine disorders	10021041	Hypoparathyroidism	Abnormally low level of parathyroid glands hormon
Endocrine disorders	10021114	Hypothyroidism	Abnormally low level of thyroid gland hormon
Endocrine disorders	10058084	Precocious puberty	Unusually early onset of sexual maturation (puberty)
Endocrine disorders	10047488	Virilization	Development of male physical characteristics in females
Eye disorders	10005886	Blurred vision	Blurred vision
Eye disorders	10007739	Cataract	Cloudiness of the eye (cataract)
Eye disorders	10010741	Conjunctivitis	Inflammation (swelling and redness) of the conjunctiva (the outermost layer of the eye and the inner surface of the eyelids). Commonly called "pink eye".
Eye disorders	10048492	Corneal ulcer	Open sore in the cornea (the transparent area at the front of the eyeball)
Eye disorders	10013774	Dry eye	Dry eye
Eye disorders	10015829	Extraocular muscle paresis	Loss of muscle function of an extraocular muscle (one of the muscles that control movement of the eye)
Eye disorders	10015919	Eye disorders - Other, [pressure one ey, eye swelling]	Pressure on eye, eye swelling
Eye disorders	10015958	Eye pain	Eye pain
Eye disorders	10061145	Eyelid function disorde	Problem with eyelid
Eye disorders	10016757	Flashing lights	Seeing flashing lights
Eye disorders	10016778	Floater	Seeing spots before the eyes (floaters)
Eye disorders	10018304	Glaucoma	Increased pressure in the eyeball (glaucoma)
Eye disorders	10023332	Keratitis	Inflammation (swelling and redness) of the cornea (the transparent front cover of the eye)
Eye disorders	10029404	Night blindness	Inability to see in dim light (night blindness)
Eye disorders	10061322	Optic nerve disorder	Abnormal function of the nerve responsible for sigh
Eye disorders	10033703	Papilledema	Swelling around the nerve responsible for sigh
Eye disorders	10034960	Photophobia	Fear of light
Eye disorders	10038848	Retinal detachment	Separation of the retina (a multi-layered sensory tissue that lines th back of the eye responsible for sight) from its connection at the back of the eye
Eye disorders	10038897	Retinal tear	Small tearing of the retina (a multi-layered sensory tissue that lines the back of the eye responsible for sight)
Eye disorders	10038901	Retinal vascular disorder	Problem that affect blood vessels in and around the retina (a multi layered sensory tissue that lines the back of the eye responsible for sight)
Eye disorders	10038923	Retinopathy	Problem of the retina (a multi-layered sensory tissue that lines the back of the eye responsible for sight)
Eye disorders	10061510	Scleral disorder	Problem affecting the sclera (the white of the eye)
Eye disorders	10046851	Uveitis	Inflammation (swelling and redness) of the middle layer of the eye (uvea)
Eye disorders	10047656	Vitreous hemorrhage	Rupture of blood vessels in the retina causing bleeding into the vitreous humor (the clear gel/fluid that fills the eyeball)
Eye disorders	10047848	Watering eyes	Excessive tearing in the eyes
Gastrointestinal disorders	10000060	Abdominal distension	Swelling or feeling of fullness and tightness in the abdomen (belly)
Gastrointestinal disorders	10000081	Abdominal pain	Belly pain
Gastrointestinal disorders	10002156	Anal fistula	Hole between anus and another organ
Gastrointestinal disorders	10055226	Anal hemorrhage	bleeding in the anal region
Gastrointestinal disorders	10065721	Anal mucositis	Irritation or sores in the lining of the anu
Gastrointestinal disorders	10065722	Anal necrosis	Death of tissue of the anus
Gastrointestinal disorders	10002167	Anal pain	Anal pain
Gastrointestinal disorders	10002176	Anal stenosis	Narrowing of the anal cana
Gastrointestinal disorders	10002180	Anal ulcer	Sore in the lining of the anu
Gastrointestinal disorders	10003445	Ascites	Fluid collection in the abdomen
Gastrointestinal disorders	10005265	Bloating	Feeling of fullness and tightness in the bell
Gastrointestinal disorders	10065747	Cecal hemorrhage	Bleeding in the cecum (a portion of the large bowel)
Gastrointestinal disorders	10008417	Cheilitis	Inflammation (swelling and redness) of the lip
Gastrointestinal disorders	10009887	Colitis	Inflammation (swelling and redness) of the large bowel (colon)

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Gastrointestinal disorders	10009995	Colonic fistula	Hole between large bowel and another organ
Gastrointestinal disorders	10009998	Colonic hemorrhage	Bleeding in the large bowel
Gastrointestinal disorders	10010000	Colonic obstruction	Blockage in the large bowel
Gastrointestinal disorders	10010001	Colonic perforation	Hole in the large bowel
Gastrointestinal disorders	10010004	Colonic stenosis	Narrowing of the large bowel
Gastrointestinal disorders	10010006	Colonic ulcer	Sore (ulcer) in the lining of the large bowel
Gastrointestinal disorders	10010774	Constipation	Constipation
Gastrointestinal disorders	10012318	Dental caries	Cavities or tooth decay
Gastrointestinal disorders	10012727	Diarrhea	Diarrhea
Gastrointestinal disorders	10013781	Dry mouth	Dry mouth
Gastrointestinal disorders	10013828	Duodenal fistula	Hole between an area in the small bowel (duodenum) and another organ
Gastrointestinal disorders	10055242	Duodenal hemorrhage	Bleeding in or from an area of the small bowel (duodenum)
Gastrointestinal disorders	10013830	Duodenal obstruction	Blockage of an area of the small bowel (duodenum)
Gastrointestinal disorders	10013832	Duodenal perforation	Hole in an area of the small bowel (duodenum)
Gastrointestinal disorders	10050094	Duodenal stenosis	Narrowing of an area of the small bowel (duodenum)
Gastrointestinal disorders	10013836	Duodenal ulcer	Sore (ulcer) in the lining of an area of the small bowel (duodenum)
Gastrointestinal disorders	10013946	Dyspepsia	Heartburn
Gastrointestinal disorders	10013950	Dysphagia	Difficulty swallowing
Gastrointestinal disorders	10014893	Enterocolitis	Inflammation (swelling and redness) of the small and large bowel
Gastrointestinal disorders	10062570	Enterovesical fistula	Hole between the urinary bladder and some part of the intestines
Gastrointestinal disorders	10065851	Esophageal fistula	Hole between the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes) and another organ
Gastrointestinal disorders	10015384	Esophageal hemorrhage	Bleeding in the esophagus (gullet or the tube that goes from the mouth to the stomach)
Gastrointestinal disorders	10065727	Esophageal necrosis	Death of tissue in the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes)
Gastrointestinal disorders	10015387	Esophageal obstruction	Blockage of the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes)
Gastrointestinal disorders	10015388	Esophageal pain	Pain in the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes)
Gastrointestinal disorders	10055472	Esophageal perforation	Hole in the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes)
Gastrointestinal disorders	10015448	Esophageal stenosis	Narrowing of the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes)
Gastrointestinal disorders	10015451	Esophageal ulcer	Sore (ulcer) in the lining of the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes)
Gastrointestinal disorders	10015453	Esophageal varices hemorrhage	Bleeding in or from the blood vessels in the esophagus (gullet or the tube that goes from the mouth to the stomach) because of varices (enlargement of the veins of the esophagus)
Gastrointestinal disorders	10015461	Esophagitis	Inflammation (swelling and redness) of the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes)
Gastrointestinal disorders	10016296	Fecal incontinence	Inability to control bowel movements thus allowing the escape of feces from the rectum
Gastrointestinal disorders	10016766	Flatulence	Excess passing of gas
Gastrointestinal disorders	10065713	Gastric fistula	Hole between the stomach and another organ
Gastrointestinal disorders	10017789	Gastric hemorrhage	Bleeding in or from the stomach
Gastrointestinal disorders	10051886	Gastric necrosis	Death of tissue of the stomach lining
Gastrointestinal disorders	10017815	Gastric perforation	Hole in the stomach
Gastrointestinal disorders	10061970	Gastric stenosis	Narrowing of the stomach
Gastrointestinal disorders	10017822	Gastric ulcer	Sore (ulcer) in the lining of the stomach
Gastrointestinal disorders	10017853	Gastritis	Inflammation (swelling and redness) of the stomach lining
Gastrointestinal disorders	10066874	Gastroesophageal reflux disease	Excess amount of gastric juice flowing back (refluxes) into the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes), causing heartburn and possibly damaging the esophagus
Gastrointestinal disorders	10017947	Gastrointestinal disorders - Other, [add AE here]	N/A
Gastrointestinal disorders	10017877	Gastrointestinal fistula	Gastrointestinal fistula: Abnormal hole between an organ of the digestive tract and another organ or tissue
Gastrointestinal disorders	10017999	Gastrointestinal pain	Pain in the digestive tract
Gastrointestinal disorders	10018043	Gastroparesis	Partial paralysis or loss of muscle function (paresis) of the stomach ("gastro-"), resulting in food remaining in the stomach for a longer period of time than normal
Gastrointestinal disorders	10018286	Gingival pain	Pain in the gums
Gastrointestinal disorders	10060640	Hemorrhoidal hemorrhage	bleeding in hemorrhoids (swollen or irritated blood vessels in the anus and rectum, also known as piles)
Gastrointestinal disorders	10019611	Hemorrhoids	Hemorrhoids (swollen or irritated blood vessels in the anus and rectum). Also known as piles.
Gastrointestinal disorders	10065728	Ileal fistula	Hole between an area in the small bowel (ileum) and another organ
Gastrointestinal disorders	10055287	Ileal hemorrhage	Bleeding in or from an area of the small bowel (ileum)
Gastrointestinal disorders	10065730	Ileal obstruction	Blockage in an area of the small bowel (ileum)
Gastrointestinal disorders	10021305	Ileal perforation	Hole in an area of the small bowel (ileum)
Gastrointestinal disorders	10021307	Ileal stenosis	Narrowing of a area of the small bowel (ileum)
Gastrointestinal disorders	10021309	Ileal ulcer	Sore (ulcer) in the lining in an area of the small bowel (ileum)
Gastrointestinal disorders	10021328	Ileus	Partial or complete blockage of the small and/or large bowel. Ileus is a functional rather than actual blockage of the bowel.
Gastrointestinal disorders	10055291	Intra-abdominal hemorrhage	Bleeding in the belly
Gastrointestinal disorders	10065719	Jejunal fistula	Hole between an area in the small bowel (jejunum) and another organ
Gastrointestinal disorders	10055300	Jejunal hemorrhage	Bleeding in an area of the small bowel (jejunum)
Gastrointestinal disorders	10065732	Jejunal obstruction	Blockage in an area of the small bowel (jejunum)
Gastrointestinal disorders	10023174	Jejunal perforation	Hole in an area of the small bowel (jejunum)
Gastrointestinal disorders	10023176	Jejunal stenosis	Narrowing of a area of the small bowel (jejunum)
Gastrointestinal disorders	10023177	Jejunal ulcer	Sore (ulcer) in the lining in an area of the small bowel (jejunum)
Gastrointestinal disorders	10024561	Lip pain	Lip pain

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Gastrointestinal disorders	10051746	Lower gastrointestinal hemorrhage	Bleeding in some portion of the lower gastrointestinal tract (small bowel, large bowel, and anus)
Gastrointestinal disorders	10025476	Malabsorption	Inability to absorb nutrients (certain sugars, fats, proteins, or vitamins from food). It can also involve a general inability to absorb food.
Gastrointestinal disorders	10028130	Mucositis oral	Irritation or sores in the lining of the mouth
Gastrointestinal disorders	10028813	Nausea	Nausea or the urge to vomit
Gastrointestinal disorders	10029957	Obstruction gastric	Blockage in the stomach
Gastrointestinal disorders	10065720	Oral cavity fistula	Hole between mouth and another organ
Gastrointestinal disorders	10054520	Oral dysesthesia	Burning or tingling sensation on the lips, tongue, or entire mouth
Gastrointestinal disorders	10030980	Oral hemorrhage	Bleeding in or from the mouth
Gastrointestinal disorders	10031009	Oral pain	Mouth pain
Gastrointestinal disorders	10065703	Pancreatic duct stenosis	Narrowing of the pancreatic duct
Gastrointestinal disorders	10049192	Pancreatic fistula	Hole between pancreas and another organ
Gastrointestinal disorders	10033626	Pancreatic hemorrhage	Bleeding in or from the pancreas
Gastrointestinal disorders	10058096	Pancreatic necrosis	Death of pancreas tissue
Gastrointestinal disorders	10033645	Pancreatitis	Inflammation (swelling and redness) of the pancreas
Gastrointestinal disorders	10034536	Periodontal disease	Disease of the teeth or gums
Gastrointestinal disorders	10065704	Peritoneal necrosis	Problem of the gums ranging from simple inflammation (swelling and redness) to major damage to the soft tissue and bone that support the teeth. In the worst cases, teeth are lost.
Gastrointestinal disorders	10036774	Proctitis	Inflammation (swelling and redness) of the lining of the rectum
Gastrointestinal disorders	10038062	Rectal fistula	Hole between rectum and another organ
Gastrointestinal disorders	10038064	Rectal hemorrhage	Bleeding in or from the rectum
Gastrointestinal disorders	10063190	Rectal mucositis	Irritation or sores in the lining of the rectum
Gastrointestinal disorders	10065709	Rectal necrosis	Death of tissue of the rectum
Gastrointestinal disorders	10065707	Rectal obstruction	Blockage of the rectum
Gastrointestinal disorders	10038072	Rectal pain	Rectal pain
Gastrointestinal disorders	10038073	Rectal perforation	Hole in the rectum
Gastrointestinal disorders	10038079	Rectal stenosis	Narrowing of the rectum
Gastrointestinal disorders	10038080	Rectal ulcer	Sore (ulcer) in the lining of the rectum
Gastrointestinal disorders	10038981	Retroperitoneal hemorrhage	bleeding in the retroperitoneal area (the space in the belly behind the peritoneum (the tissue that hold the organs in the abdomen))
Gastrointestinal disorders	10056681	Salivary duct inflammation	Inflammation (swelling and redness) of the salivary duct (a tube through which saliva (spit) is carried from the salivary gland to the mouth)
Gastrointestinal disorders	10039411	Salivary gland fistula	Hole between saliva (spit)-producing gland and another organ
Gastrointestinal disorders	10065710	Small intestinal mucositis	Irritation or sores in the lining of the small bowel
Gastrointestinal disorders	10041101	Small intestinal obstruction	Blockage of the small bowel
Gastrointestinal disorders	10041103	Small intestinal perforation	Hole in the small bowel
Gastrointestinal disorders	10062263	Small intestinal stenosis	Narrowing of the small bowel
Gastrointestinal disorders	10041133	Small intestine ulcer	Sore (ulcer) in the lining of the small bowel
Gastrointestinal disorders	10042112	Stomach pain	Stomach pain
Gastrointestinal disorders	10044030	Tooth development disorder	Problems with tooth growth
Gastrointestinal disorders	10044031	Tooth discoloration	Change in tooth color
Gastrointestinal disorders	10044055	Toothache	Toothache
Gastrointestinal disorders	10045271	Typhlitis	Inflammation (swelling and redness) and/or necrosis (death of tissue) of the appendix, cecum, and/or ileum (both areas of the large bowel)
Gastrointestinal disorders	10055356	Upper gastrointestinal hemorrhage	Bleeding in the upper digestive tract (mouth, pharynx, esophagus [gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes], and stomach)
Gastrointestinal disorders	10047700	Vomiting	Vomiting
General disorders and administration site conditions	10008531	Chills	Chills
General disorders and administration site conditions	10011912	Death neonatal	Death of infant within 28 days of birth
General disorders and administration site conditions	10011914	Death NOS	Death of unknown cause
General disorders and administration site conditions	10014222	Edema face	Swelling of the face
General disorders and administration site conditions	10050068	Edema limbs	Swelling of the arms and/or legs
General disorders and administration site conditions	10058720	Edema trunk	Swelling of the trunk of the body
General disorders and administration site conditions	10016059	Facial pain	Face pain
General disorders and administration site conditions	10016256	Fatigue	Fatigue or tiredness
General disorders and administration site conditions	10016558	Fever	Fever
General disorders and administration site conditions	10016791	Flu like symptoms	Flu-type symptoms (including body aches, fever, chills, tiredness, loss of appetite, cough)
General disorders and administration site conditions	10017577	Gait disturbance	Limp or difficulty walking
General disorders and administration site conditions	10018065	General disorders and administration site conditions - Other, [add AE here]	N/A
General disorders and administration site conditions	10021113	Hypothermia	Low body temperature
General disorders and administration site conditions	10051792	Infusion related reaction	Reaction that can occur during or following infusion of the drug. The reaction may include fever, chills, rash, low blood pressure, and difficulty breathing.
General disorders and administration site conditions	10064774	Infusion site extravasation	Leaking of drug from blood vessel into tissue surrounding the injection site
General disorders and administration site conditions	10022095	Injection site reaction	Inflammation (swelling and redness) or damage to the tissue surrounding where a drug was injected
General disorders and administration site conditions	10022998	Irritability	Irritability
General disorders and administration site conditions	10062466	Localized edema	Swelling localized to some part of the body

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
General disorders and administration site conditions	10025482	Malaise	General feeling of discomfort or being unwell or out of sorts
General disorders and administration site conditions	10028154	Multi-organ failure	Progressive failure of the lungs, liver, kidney, and clotting mechanisms
General disorders and administration site conditions	10054482	Neck edema	Swelling of the neck
General disorders and administration site conditions	10062501	Non-cardiac chest pain	Chest pain not heart-related
General disorders and administration site conditions	10033371	Pain	Pain
General disorders and administration site conditions	10042435	Sudden death NOS	Sudden death of unknown cause(s)
Hepatobiliary disorders	10051341	Bile duct stenosis	Narrowing of bile ducts
Hepatobiliary disorders	10004665	Biliary fistula	Hole between bile ducts and another organ
Hepatobiliary disorders	10008612	Cholecystitis	Inflammation (swelling and redness) of the gallbladder possibly associated with gallstones
Hepatobiliary disorders	10017631	Gallbladder fistula	Hole between bile ducts and another organ
Hepatobiliary disorders	10059446	Gallbladder necrosis	Death of tissue in the gallbladder
Hepatobiliary disorders	10017636	Gallbladder obstruction	Blockage in the bile ducts
Hepatobiliary disorders	10017638	Gallbladder pain	Pain in or around the gallbladder
Hepatobiliary disorders	10017639	Gallbladder perforation	Hole in the gallbladder wall
Hepatobiliary disorders	10019663	Hepatic failure	Liver failure
Hepatobiliary disorders	10019678	Hepatic hemorrhage	Bleeding in or from the liver
Hepatobiliary disorders	10019692	Hepatic necrosis	Death of liver tissue
Hepatobiliary disorders	10019705	Hepatic pain	Liver pain
Hepatobiliary disorders	10019805	Hepatobiliary disorders - Other, [add AE here]	N/A
Hepatobiliary disorders	10034405	Perforation bile duct	Hole in the bile ducts
Hepatobiliary disorders	10036200	Portal hypertension	Increased blood pressure in the system of veins called the portal venous system (blood vessels coming from the stomach, intestine, spleen, and pancreas, merging into the portal vein that flows to the liver)
Hepatobiliary disorders	10036206	Portal vein thrombosis	Blood clot in hepatic (liver) portal vein (a major blood vessel in the abdominal cavity that drains blood from the digestive tract and spleen)
Immune system disorders	10001718	Allergic reaction	Allergic reaction by your body to the drug product that can occur immediately or may be delayed. The reaction may include hives, low blood pressure, wheezing, swelling of the throat, and difficulty breathing.
Immune system disorders	10002218	Anaphylaxis	Serious, life-threatening allergic reaction requiring immediate medical treatment by your doctor. The reaction may include extremely low blood pressure, swelling of the throat, difficulty breathing, and loss of consciousness.
Immune system disorders	10061664	Autoimmune disorder	Destruction of a person's own healthy body tissue by their own immune system
Immune system disorders	10052015	Cytokine release syndrome	Potentially life-threatening condition during a drug infusion which may cause low blood pressure, rash, fever, chills, difficulty breathing, rapid heartbeat, nausea, and kidney damage
Immune system disorders	10021428	Immune system disorders - Other, [add AE here]	N/A
Immune system disorders	10040400	Serum sickness	Allergic reaction to certain medications, injected proteins, or antisera (blood product) used to treat certain medical conditions (such as an infectious or poisonous substance)
Infections and infestations	10056519	Abdominal infection	Infection of the belly
Infections and infestations	10061640	Anorectal infection	Infection of the anal or rectal area
Infections and infestations	10003011	Appendicitis	Painful inflammation (swelling and redness) of the appendix usually caused by an infection
Infections and infestations	10003012	Appendicitis perforated	Type of appendicitis when a hole develops in the inflamed appendix through which all of the contents that were in the appendix leak out into the abdominal cavity
Infections and infestations	10065744	Arteritis infective	Infection of an artery (a blood vessel that carries blood away from the heart)
Infections and infestations	10061695	Biliary tract infection	Bile duct infection
Infections and infestations	10005047	Bladder infection	Bladder infection
Infections and infestations	10061017	Bone infection	Bone infection
Infections and infestations	10006259	Breast infection	Breast infection
Infections and infestations	10055078	Bronchial infection	Infection of the air tube from the windpipe to the lung
Infections and infestations	10007810	Catheter related infection	Infection caused by use of a catheter
Infections and infestations	10065761	Cecal infection	Infection of area of large bowel (cecum)
Infections and infestations	10008330	Cervicitis infection	Infection of the cervix (the lower end of the uterus [womb])
Infections and infestations	10010742	Conjunctivitis infective	Inflammation (swelling and redness) of the conjunctiva (the membrane that lines the eyelids and covers the exposed surface of the eyeball) caused by an infection
Infections and infestations	10061788	Corneal infection	Infection of clear front part of the eyeball (cornea)
Infections and infestations	10065765	Cranial nerve infection	Infection of the nerves that come from the brain and exit through openings in the skull
Infections and infestations	10064687	Device related infection	Infection at the location of a medical device
Infections and infestations	10065752	Duodenal infection	Infection of the duodenum (area of small bowel)
Infections and infestations	10014594	Encephalitis infection	Brain infection
Infections and infestations	10014621	Encephalomyelitis infection	Brain and spinal cord infection
Infections and infestations	10014678	Endocarditis infective	Infection of the the endocardial layer of the heart (the innermost layer of tissue that lines the chambers of the heart)
Infections and infestations	10014801	Endophthalmitis	Inflammation (swelling and redness) of the internal parts of the eye
Infections and infestations	10058838	Enterocolitis infectious	Infection of both the small and large bowel
Infections and infestations	10058804	Esophageal infection	Infection of the esophagus (gullet or the tube that goes from the mouth to the stomach)
Infections and infestations	10015929	Eye infection	Infection of the eye
Infections and infestations	10062632	Gallbladder infection	Gallbladder infection
Infections and infestations	10018784	Gum infection	Infection of the gums
Infections and infestations	10056522	Hepatic infection	Liver infection
Infections and infestations	10019799	Hepatitis viral	Disorder of the liver caused by a virus

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Infections and infestations	10021881	Infections and infestations - Other, [add AE here]	N/A
Infections and infestations	10021918	Infective myositis	Infection of skeletal muscles
Infections and infestations	10023216	Joint infection	Joint infection
Infections and infestations	10023424	Kidney infection	Kidney infection
Infections and infestations	10023874	Laryngitis	Inflammation (swelling and redness) of the voice box (larynx) that is usually associated with hoarseness or loss of voice
Infections and infestations	10065755	Lip infection	Infection of the lip or area around the mouth
Infections and infestations	10061229	Lung infection	Lung infection
Infections and infestations	10050823	Lymph gland infection	Infection of lymph node/gland
Infections and infestations	10057483	Mediastinal infection	Infection of the mediastinum (the "middle" section of the chest cavity which contains all of the chest organs except the lungs)
Infections and infestations	10027199	Meningitis	Inflammation (swelling and redness) of the connective tissue surrounding the brain and spinal cord usually a result of infection
Infections and infestations	10065764	Mucosal infection	Infection of the tissue that lines body parts (mucosa)
Infections and infestations	10061304	Nail infection	Infection of the finger or toenails
Infections and infestations	10033072	Otitis externa	Infection of the outer ear and ear canal
Infections and infestations	10033078	Otitis media	Middle ear infection
Infections and infestations	10055005	Ovarian infection	Infection of the ovaries
Infections and infestations	10051741	Pancreas infection	Pancreas infection
Infections and infestations	10069138	Papulopustular rash	Rash made up of papules (a small, raised pimple) and pustules (a small pus filled blister), typically appearing in face, scalp, and upper chest
Infections and infestations	10034016	Paronychia	Infection of the soft tissue around a fingernail
Infections and infestations	10058674	Pelvic infection	Infection of the pelvis
Infections and infestations	10061912	Penile infection	Infection of the penis
Infections and infestations	10051472	Periorbital infection	Infection of the soft tissues around the eye socket
Infections and infestations	10065766	Peripheral nerve infection	Infection of the peripheral nerves (nerves in the face, arms, legs, torso, and some cranial nerves of the head)
Infections and infestations	10057262	Peritoneal infection	Infection of the lining of the abdominal cavity
Infections and infestations	10034835	Pharyngitis	Infection in the throat
Infections and infestations	10056627	Phlebitis infective	Infection in a vein causing swelling and irritation (phlebitis)
Infections and infestations	10061351	Pleural infection	Infection of the lining of the chest cavity and cover the lung
Infections and infestations	10050662	Prostate infection	Prostate infection
Infections and infestations	10037888	Rash pustular	Skin rash characterized by pus-containing blister
Infections and infestations	10059827	Rhinitis infective	Infection of the lining of the nose
Infections and infestations	10039413	Salivary gland infection	Salivary gland infection
Infections and infestations	10062156	Scrotal infection	Infection of the scrotum
Infections and infestations	10040047	Sepsis	Severe illness in which the bloodstream is overwhelmed by bacteria
Infections and infestations	10040753	Sinusitis	Inflammation (swelling and redness) of the paranasal sinuses, which may or may not be as a result of infection
Infections and infestations	10040872	Skin infection	Infection of the skin
Infections and infestations	10065771	Small intestine infection	Infection of the small bowel
Infections and infestations	10062255	Soft tissue infection	Infection of soft body tissue
Infections and infestations	10062112	Splenic infection	Infection of the spleen
Infections and infestations	10064505	Stoma site infection	Infection involving a stoma (surgically created opening in the surface of the body)
Infections and infestations	10048762	Tooth infection	Infection of the teeth
Infections and infestations	10044302	Tracheitis	Windpipe infection
Infections and infestations	10046300	Upper respiratory infection	Infection of the upper respiratory tract (nose, sinuses, throat, wind pipe, and voice box)
Infections and infestations	10052298	Urethral infection	Infection of the urethra (tube that drains the bladder)
Infections and infestations	10046571	Urinary tract infection	Urinary tract infection
Infections and infestations	10062233	Uterine infection	Infection of the uterus (womb)
Infections and infestations	10046914	Vaginal infection	Vaginal infection
Infections and infestations	10065772	Vulval infection	Infection of the vulva (external female genitalia)
Infections and infestations	10048038	Wound infection	Wound infection
Injury, poisoning and procedural complications	10002544	Ankle fracture	Broken ankle bone
Injury, poisoning and procedural complications	10002899	Aortic injury	Damage to the aorta (the largest artery [a blood vessel that carries blood from the heart to the rest of the body] in the body)
Injury, poisoning and procedural complications	10003162	Arterial injury	Damage to an artery (a blood vessel that carries blood from the heart to the rest of the body)
Injury, poisoning and procedural complications	10050458	Biliary anastomotic leak	Leakage of bile from any site in the biliary tree (liver, bile duct, cystic duct, or gallbladder due) to breakdown of a biliary anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065802	Bladder anastomotic leak	Leakage from bladder due to breakdown of a bladder anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10006504	Bruising	Bruising
Injury, poisoning and procedural complications	10006634	Burn	Burn
Injury, poisoning and procedural complications	10061103	Dermatitis radiation	Redness, flaking or shedding of skin in the radiation treatment area
Injury, poisoning and procedural complications	10065961	Esophageal anastomotic leak	Leakage from the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes) breakdown of an esophageal anastomosis (surgical connection of two separate body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10016173	Fall	Fall
Injury, poisoning and procedural complications	10065788	Fallopian tube anastomotic leak	Leakage due to breakdown of a fallopian tube (tube between ovary to uterus [womb]) anastomosis (surgical connection of two separate body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065790	Fallopian tube perforation	Hole in the wall of the fallopian tube (tube between ovary to uterus [womb])
Injury, poisoning and procedural complications	10017076	Fracture	Broken bone
Injury, poisoning and procedural complications	10065893	Gastric anastomotic leak	Leakage from stomach due to breakdown of an anastomosis (surgical connection of two separate body structures)

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Injury, poisoning and procedural complications	10065879	Gastrointestinal anastomotic leak	Leakage from digestive tract due to breakdown of a anastomosis (surgical connection of two separate body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065712	Gastrointestinal stoma necrosis	Death of tissue (necrosis) of the digestive tract
Injury, poisoning and procedural complications	10020100	Hip fracture	Broken hip
Injury, poisoning and procedural complications	10022161	Injury to carotid artery	Injury to the large blood vessels in the neck that supply blood to the brain (carotid artery)
Injury, poisoning and procedural complications	10022213	Injury to inferior vena cava	Damage to the large blood vessel that carries blood to the heart (inferior vena cava)
Injury, poisoning and procedural complications	10065849	Injury to jugular vein	Damage to a neck vein that bring deoxygenated blood from the head back to the heart (jugular vein)
Injury, poisoning and procedural complications	10022356	Injury to superior vena cava	Damage to the large blood vessel that carries blood from the upper body to the heart during an operation (superior vena cava)
Injury, poisoning and procedural complications	10022117	Injury, poisoning and procedural complications - Other, [add AE here]	N/A
Injury, poisoning and procedural complications	10059095	Intestinal stoma leak	Leakage from ostomy site (a surgically created opening in the digestive tract for the discharge of body wastes)
Injury, poisoning and procedural complications	10059094	Intestinal stoma obstruction	Blockage of an ostomy site (a surgically created opening in the digestive tract for the discharge of body wastes)
Injury, poisoning and procedural complications	10049468	Intestinal stoma site bleeding	bleeding in an ostomy site (a surgically created opening in the digestive tract for the discharge of body wastes)
Injury, poisoning and procedural complications	10065826	Intraoperative arterial injury	Damage to a blood vessel that carries blood from the heart during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065831	Intraoperative breast injury	Damage to the breast tissue during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065843	Intraoperative cardiac injury	Damage to the heart during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065844	Intraoperative ear injury	Damage to the ear during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065834	Intraoperative endocrine injury	Damage to the endocrine gland during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065825	Intraoperative gastrointestinal injury	Damage to the digestive tract during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065842	Intraoperative head and neck injury	Damage to the head and neck during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10055298	Intraoperative hemorrhage	Uncontrolled bleeding during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065827	Intraoperative hepatobiliary injury	Damage to the liver during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065829	Intraoperative musculoskeletal injury	Damage to a muscle during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065830	Intraoperative neurological injury	Damage to the nervous system during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065841	Intraoperative ocular injury	Damage to an eye during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065845	Intraoperative renal injury	Damage to the kidney during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065840	Intraoperative reproductive tract injury	Damage to the reproductive organs during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065832	Intraoperative respiratory injury	Damage to the lung during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065846	Intraoperative skin injury	Damage to the skin during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065847	Intraoperative splenic injury	Damage to the spleen during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065828	Intraoperative urinary injury	Damage to the urinary tract during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065848	Intraoperative venous injury	Damage to a vein (a blood vessel that carries blood to the heart) during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065803	Kidney anastomotic leak	Leakage from the kidneys due to breakdown of a anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065891	Large intestinal anastomotic leak	Leakage from the large bowel due to breakdown of a anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10050457	Pancreatic anastomotic leak	Leakage from the pancreas due to breakdown of a anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065705	Pharyngeal anastomotic leak	Leakage from the pharynx (throat) due to breakdown of a anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10055322	Postoperative hemorrhage	Bleeding after surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10056745	Postoperative thoracic procedure complication	Problem that occurs in the chest cavity as a result of surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065745	Prolapse of intestinal stoma	Bulge of the ostomy site (a surgically created opening in the digestive tract for the discharge of body wastes) above the surface of the belly
Injury, poisoning and procedural complications	10065822	Prolapse of urostomy	Bulge of the stoma (artificial opening) in the urinary system
Injury, poisoning and procedural complications	10037767	Radiation recall reaction (dermatologic)	Inflammation (swelling and redness) of the skin caused by drugs after radiation therapy
Injury, poisoning and procedural complications	10065894	Rectal anastomotic leak	Leakage from the rectum due to breakdown of a anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10040102	Seroma	Pocket of clear fluid that sometimes develops in the body after surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065892	Small intestinal anastomotic leak	Leakage from the small bowel due to breakdown of a anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065897	Spermatic cord anastomotic leak	Leakage from the spermatic cord (the cord-like structure in males that run from the abdomen down to each testicle) due to breakdown of a anastomosis (surgical connection between two body structures)

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Injury, poisoning and procedural complications	10041569	Spinal fracture	Broken bone in the spinal column
Injury, poisoning and procedural complications	10065898	Stenosis of gastrointestinal stoma	Narrowing of a stoma (a surgically created opening in the digestive tract for the discharge of body wastes) in the digestive tract
Injury, poisoning and procedural complications	10042127	Stomal ulcer	Open sore surrounding a stoma (a surgically created opening in the digestive tract for the discharge of body wastes)
Injury, poisoning and procedural complications	10062548	Tracheal hemorrhage	Bleeding in the trachea (windpipe)
Injury, poisoning and procedural complications	10044291	Tracheal obstruction	Blockage of the trachea (windpipe)
Injury, poisoning and procedural complications	10065749	Tracheostomy site bleeding	bleeding in the site of a surgical procedure to create an opening through the neck into the trachea (windpipe)
Injury, poisoning and procedural complications	10065814	Ureteric anastomotic leak	Leakage from the ureter (a tube that carries urine down from the kidney to the bladder) due to breakdown of an anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065815	Urethral anastomotic leak	Leakage from the urethra (the tube which connects the bladder to the outside of the body) due to breakdown of an anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065882	Urostomy leak	Leakage from urostoma (a stoma [artificial opening] for the urinary system)
Injury, poisoning and procedural complications	10065883	Urostomy obstruction	Blockage from a urostoma (a surgically created opening for the discharge of urine)
Injury, poisoning and procedural complications	10065748	Urostomy site bleeding	Bleeding in an urostoma (a surgically created opening for the discharge of urine)
Injury, poisoning and procedural complications	10065885	Urostomy stenosis	Narrowing of urostoma (a surgically created opening for the discharge of urine)
Injury, poisoning and procedural complications	10065886	Uterine anastomotic leak	Leakage from the uterus (womb) due to breakdown of an anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10046810	Uterine perforation	Hole in the uterus (womb)
Injury, poisoning and procedural complications	10065887	Vaginal anastomotic leak	Leakage from the vagina due to breakdown of an anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065888	Vas deferens anastomotic leak	Leakage from the vas deferens (the tube connecting the testes with the urethra [the tube which connects the bladder to the outside of the body]) due to breakdown of an anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10062169	Vascular access complication	Problem that occurs when putting in a catheter or gaining access to a blood vessel
Injury, poisoning and procedural complications	10047228	Venous injury	Damage to a vein (a blood vessel that carries blood low in oxygen content from the body back to the heart)
Injury, poisoning and procedural complications	10053692	Wound complication	Problems at the site of an existing wound
Injury, poisoning and procedural complications	10048031	Wound dehiscence	Premature opening of a wound along surgical stitches after surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10048049	Wrist fracture	Broken wrist bone
Investigations	10000636	Activated partial thromboplastin time prolonged	Test that shows a problem in blood clotting
Investigations	10001551	Alanine aminotransferase increased	Increased blood level of a liver enzyme (ALT/SGPT)
Investigations	10001675	Alkaline phosphatase increased	Increased blood level of a liver or bone enzyme (alkaline phosphatase)
Investigations	10003481	Aspartate aminotransferase increased	Increased blood level of a liver enzyme (AST/SGOT)
Investigations	10005332	Blood antidiuretic hormone abnormal	Abnormal level of antidiuretic hormone (a hormone that regulates the body's retention of water)
Investigations	10005364	Blood bilirubin increased	Increased blood level of a liver pigment (bilirubin) often a sign of liver problems
Investigations	10005452	Blood corticotrophin decreased	Decreased blood level of corticotrophin (a hormone produced by the pituitary gland)
Investigations	10005561	Blood gonadotrophin abnormal	Abnormal blood level of gonadotrophin (any hormone that stimulates the gonads [the organs that produce sperm or eggs])
Investigations	10005778	Blood prolactin abnormal	Abnormal blood level of prolactin (a hormone secreted by the pituitary gland that stimulates milk production)
Investigations	10065906	Carbon monoxide diffusing capacity decreased	Decreased ability of the lung to absorb carbon monoxide
Investigations	10007612	Cardiac troponin I increased	Increased blood level of a heart muscle protein (troponin I) indicating damage to the heart muscle
Investigations	10007613	Cardiac troponin T increased	Increased blood level of a heart muscle protein (troponin T) indicating damage to the heart muscle
Investigations	10007839	CD4 lymphocytes decreased	Decreased number of a type of white blood cell (lymphocyte)
Investigations	10008661	Cholesterol high	Increased blood level of cholesterol
Investigations	10011268	CPK increased	Increased blood level of enzyme (creatine phosphokinase) from muscle
Investigations	10011368	Creatinine increased	Increased blood level of creatinine (a substance normally eliminated by the kidneys into the urine)
Investigations	10050528	Ejection fraction decreased	A decrease in the amount of blood pumped (ejected) by the lower chamber (ventricle) of the heart
Investigations	10014383	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	Abnormal electrical conduction within the heart
Investigations	10016596	Fibrinogen decreased	Decreased level of a blood protein needed for blood clotting
Investigations	10016987	Forced expiratory volume decreased	Decreased volume of air that is exhaled in a specific time period indicative of lung function
Investigations	10056910	GGT increased	Increased blood level of a liver enzyme (GGT)
Investigations	10018748	Growth hormone abnormal	Abnormal level of growth hormone
Investigations	10019150	Haptoglobin decreased	Decrease of a blood protein called haptoglobin which shows that red blood cells are being destroyed
Investigations	10055599	Hemoglobin increased	Decrease of a red blood cell protein (hemoglobin) that carries oxygen in the body
Investigations	10022402	INR increased	Increased INR (measure of the ability of the blood to clot properly) which increases the risk of bleeding
Investigations	10024574	Lipase increased	Increased blood level of fat-digesting enzyme (lipase)

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Investigations	10025256	Lymphocyte count decreased	Decreased number of a type of white blood cell (lymphocyte)
Investigations	10025258	Lymphocyte count increased	Increased number of a type of white blood cell (lymphocyte)
Investigations	10029366	Neutrophil count decreased	Decreased number of a type of white blood cell (neutrophil/granulocyte)
Investigations	10062646	Pancreatic enzymes decreased	Decreased levels of pancreatic enzymes in a biological specimen
Investigations	10035528	Platelet count decreased	Decreased number of a type of blood cell that helps to clot blood (platelet)
Investigations	10040139	Serum amylase increased	Increased blood level of a digestive enzyme (amylase)
Investigations	10059895	Urine output decreased	Abnormally low urine output
Investigations	10047580	Vital capacity abnormal	Abnormal amount of air that is exhaled by following a maximal inhalation
Investigations	10047896	Weight gain	Weight gain
Investigations	10047900	Weight loss	Weight loss
Investigations	10049182	White blood cell decreased	Decrease in the total number of white blood cells (leukocytes)
Metabolism and nutrition disorders	10000486	Acidosis	More acid than normal in the blood
Metabolism and nutrition disorders	10001598	Alcohol intolerance	Unwanted reaction to drinking alcohol, which can include stuffy nose, skin reddening, abnormal heart rhythm, nausea, vomiting, indigestion and headaches
Metabolism and nutrition disorders	10001680	Alkalosis	Less acid than normal in the blood
Metabolism and nutrition disorders	10002646	Anorexia	Loss of appetite
Metabolism and nutrition disorders	10012174	Dehydration	Dehydration (when your body does not have as much water and fluid as it should)
Metabolism and nutrition disorders	10052426	Glucose intolerance	Abnormal control of blood sugar level
Metabolism and nutrition disorders	10020587	Hypercalcemia	Increased blood level of calcium
Metabolism and nutrition disorders	10020639	Hyperglycemia	Increased blood sugar level
Metabolism and nutrition disorders	10020647	Hyperkalemia	Increased blood level of potassium
Metabolism and nutrition disorders	10020670	Hypermagnesemia	Increased blood level of magnesium
Metabolism and nutrition disorders	10020680	Hypernatremia	Increased blood level of sodium
Metabolism and nutrition disorders	10020870	Hypertriglyceridemia	Increased blood level of a form of fat called triglyceride
Metabolism and nutrition disorders	10020907	Hyperuricemia	Increased blood level of uric acid, a waste material from food digestion
Metabolism and nutrition disorders	10020943	Hypoalbuminemia	Decreased levels of a blood protein called albumin
Metabolism and nutrition disorders	10020949	Hypocalcemia	Decreased blood level of calcium
Metabolism and nutrition disorders	10021005	Hypoglycemia	Decreased blood sugar level
Metabolism and nutrition disorders	10021018	Hypokalemia	Decreased blood level of potassium
Metabolism and nutrition disorders	10021028	Hypomagnesemia	Decreased blood level of magnesium
Metabolism and nutrition disorders	10021038	Hyponatremia	Decreased blood level of sodium
Metabolism and nutrition disorders	10021059	Hypophosphatemia	Decreased blood level of phosphate
Metabolism and nutrition disorders	10065973	Iron overload	Increased amount of iron build-up in the body tissue
Metabolism and nutrition disorders	10027433	Metabolism and nutrition disorders - Other, [add AE here]	N/A
Metabolism and nutrition disorders	10029883	Obesity	Overweight by 20% or more of your ideal body weight/height ratio. Also having a high amount of body fat.
Metabolism and nutrition disorders	10045152	Tumor lysis syndrome	Group of signs and symptoms due to rapid breakdown of tumor that can occur after treatment of cancer has started that causes increased levels of blood potassium, uric acid, and phosphate, decreased levels of blood calcium, and kidney failure
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065775	Abdominal soft tissue necrosis	Death of tissue of the belly wall
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10003239	Arthralgia	Joint pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10003246	Arthritis	Inflammation (swelling and redness) in a joint (arthritis)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10066480	Avascular necrosis	Temporary or permanent loss of the blood supply to an area of bone resulting in the death of bone tissue
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10003988	Back pain	Back pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10006002	Bone pain	Bone pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10048677	Buttock pain	Buttock pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10008496	Chest wall pain	Chest wall pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10015688	Exostosis	Non-cancerous overgrowth of new bone on the surface of a bone
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065799	Fibrosis deep connective tissue	Scar or thickening of the layer below the superficial fat and includes muscle and all connective tissue down to bone
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10016750	Flank pain	Pain in the area on the side of the body in the region below the ribs and above the hip
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10062572	Generalized muscle weakness	Muscle weakness of the whole body
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10018761	Growth suppression	Height that is smaller than normal as expected for the age of a person
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065779	Head soft tissue necrosis	Death of soft tissue of the head
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10023215	Joint effusion	Excess fluid in a joint
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10048706	Joint range of motion decreased	Joint stiffness
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065796	Joint range of motion decreased cervical spine	Stiff neck
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065800	Joint range of motion decreased lumbar spine	Stiff lower back
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10023509	Kyphosis	Abnormally increased outward curving of the spine at the level of the ribs that causes a bowing of the back, which leads to a hunchback or slouching posture
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10024842	Lordosis	Abnormally increased inward curve of the lumbar spine (just above the buttocks)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065780	Muscle weakness left-sided	Muscle weakness of the left side of the body

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065776	Muscle weakness lower limb	Muscle weakness of legs
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065794	Muscle weakness right-sided	Muscle weakness of the right side of the body
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065795	Muscle weakness trunk	Muscle weakness of the trunk of the body
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065895	Muscle weakness upper limb	Muscle weakness of arms
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10028395	Musculoskeletal and connective tissue disorder - Other, [add AE here]	N/A
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065783	Musculoskeletal deformity	Deformity of the musculoskeletal system (relating to muscles and the skeleton)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10028411	Myalgia	Muscle pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10028653	Myositis	Inflammation (swelling and redness) of the muscles
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10028836	Neck pain	Neck pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065781	Neck soft tissue necrosis	Death of soft tissue of the neck
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10064658	Osteonecrosis of jaw	Destruction or death of jawbone
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10031282	Osteoporosis	Bone thinning
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10033425	Pain in extremity	Leg and/or arm pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065793	Pelvic soft tissue necrosis	Death of soft tissue of the pelvis (hips)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10039722	Scoliosis	Abnormal side-to-side curvature of the spine
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065777	Soft tissue necrosis lower limb	Death of soft tissue of the legs
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065778	Soft tissue necrosis upper limb	Death of soft tissue of the arms
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065798	Superficial soft tissue fibrosis	Degeneration of the superficial soft tissue
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10044684	Trismus	Difficulty or limitation in ability to open mouth
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065738	Unequal limb length	Difference between the lengths of the arms and/or legs
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10048293	Leukemia secondary to oncology chemotherapy	A blood disease (leukemia) caused by chemotherapy
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10028533	Myelodysplastic syndrome	Decreased production of blood cells by the bone marrow
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10029104	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Other, [add AE here]	N/A
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10049737	Treatment related secondary malignancy	Development of a new cancer resulting from treatment of an earlier cancer
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10045158	Tumor pain	Pain in the area of the tumor
Nervous system disorders	10053662	Abducens nerve disorder	Abnormal function of the nerve responsible for moving the eye to the side
Nervous system disorders	10060929	Accessory nerve disorder	Abnormal function of the nerve responsible for movement of the shoulders and turning of the head
Nervous system disorders	10000521	Acoustic nerve disorder NOS	Abnormal function of the nerve responsible for hearing and balance
Nervous system disorders	10001540	Akathisia	Uncomfortable feeling of inner restlessness and a compelling need to be in constant motion
Nervous system disorders	10001949	Amnesia	Memory loss
Nervous system disorders	10002953	Aphonia	Inability to speak
Nervous system disorders	10003074	Arachnoiditis	Inflammation (swelling and redness) of the arachnoid membrane (one of the membranes that surround and protect the nerves of the central nervous system, including the brain and spinal cord)
Nervous system disorders	10003591	Ataxia	Loss of muscle coordination; awkward, uncoordinated walking; unsteadiness when walking
Nervous system disorders	10065417	Brachial plexopathy	Decreased movement or sensation in the arm due to nerve problem
Nervous system disorders	10065784	Central nervous system necrosis	Destruction or death of tissue of the brain and/or spinal cord
Nervous system disorders	10008164	Cerebrospinal fluid leakage	Leak of cerebrospinal fluid (fluid that surrounds the brain and spinal cord)
Nervous system disorders	10009845	Cognitive disturbance	Major change in thinking patterns
Nervous system disorders	10010250	Concentration impairment	Decreased ability to concentrate
Nervous system disorders	10012373	Depressed level of consciousness	Sleepiness
Nervous system disorders	10013573	Dizziness	Dizziness (or sensation of lightheadedness, unsteadiness, or giddiness)
Nervous system disorders	10013887	Dysarthria	Slow and slurred speech resulting from a lack of control of the muscles used in speech
Nervous system disorders	10062872	Dysesthesia	Abnormal unpleasant sensation
Nervous system disorders	10013911	Dysgeusia	Taste changes
Nervous system disorders	10013951	Dysphasia	Speech problems
Nervous system disorders	10014217	Edema cerebral	Swelling in the brain
Nervous system disorders	10014625	Encephalopathy	Abnormal brain function
Nervous system disorders	10015832	Extrapyramidal disorder	Restless, repetitive, or involuntary movements and rapid speech
Nervous system disorders	10051272	Facial muscle weakness	Weakness of facial muscles
Nervous system disorders	10061457	Facial nerve disorder	Abnormal function of the nerve that controls facial expression
Nervous system disorders	10061185	Glossopharyngeal nerve disorder	Abnormal function of the nerve responsible for swallowing and taste
Nervous system disorders	10019211	Headache	Headache or head pain
Nervous system disorders	10020508	Hydrocephalus	Excess fluid in brain
Nervous system disorders	10020765	Hypersomnia	Excessive sleepiness during the daytime

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Nervous system disorders	10061212	Hypoglossal nerve disorder	Abnormal function of the nerve that is responsible for movement of the tongue
Nervous system disorders	10022763	Intracranial hemorrhage	Bleeding in the brain
Nervous system disorders	10023030	Ischemia cerebrovascular	Stroke caused by decreased blood flow to the brain
Nervous system disorders	10065836	IVth nerve disorder	Abnormal function of the nerve that is responsible for eyelid movement
Nervous system disorders	10024264	Lethargy	Abnormal drowsiness or sluggishness, an unusual lack of energy
Nervous system disorders	10024382	Leukoencephalopathy	Progressive necrosis (tissue death) of a part (the white matter) of the brain without inflammation (swelling and redness)
Nervous system disorders	10027175	Memory impairment	Trouble with memory
Nervous system disorders	10027198	Meningismus	Condition resulting in stiff neck, sensitivity to light, and headache caused by inflammation (swelling and redness) of the linings of the brain
Nervous system disorders	10028041	Movements involuntary	Involuntary movements
Nervous system disorders	10028524	Myelitis	Inflammation (swelling and redness) of the spinal cor
Nervous system disorders	10029205	Nervous system disorders - Other, [add AE here]	N/A
Nervous system disorders	10029223	Neuralgia	Nerve pain
Nervous system disorders	10029864	Nystagmus	Rapid, jerky involuntary movements of the eye
Nervous system disorders	10053661	Oculomotor nerve disorder	Abnormal function of the nerve that is responsible for eyelid movement and for controlling the size of the pupil
Nervous system disorders	10056388	Olfactory nerve disorder	Abnormal function of the nerve responsible for smel
Nervous system disorders	10033987	Paresthesia	Commonly known as "pins and needles," where part of the body (typically a foot or hand) begins to tingle and becomes numb, or "falls asleep"
Nervous system disorders	10034580	Peripheral motor neuropathy	Weakness or paralysis (loss of muscle function) caused by damage to peripheral nerves (those nerves outside of brain and spinal cord)
Nervous system disorders	10034620	Peripheral sensory neuropathy	Inflammation (swelling and redness) or degeneration of the peripheral nerves (those nerves outside of brain and spinal cord) causing numbness, tingling, burning
Nervous system disorders	10056238	Phantom pain	Pain in a limb or organ that has been amputated
Nervous system disorders	10036653	Presyncope	Episode of near-fainting which may include lightheadedness dizziness, severe weakness, blurred vision, which may come before a fainting episode
Nervous system disorders	10063636	Pyramidal tract syndrome	Abnormal function of nerves in the brain and spine which contro muscles of voluntary movement
Nervous system disorders	10061928	Radiculitis	Inflammation (swelling and redness) involving a nerve root (the initial segment of a nerve leaving the central nervous system)
Nervous system disorders	10038130	Recurrent laryngeal nerve palsy	Paralysis (loss of muscle function) of the recurrent laryngeal nerve (a branch of a nerve that supplies the heart, trachea (windpipe) and esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes)
Nervous system disorders	10063761	Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome	Abnormal changes in the brain that can cause a collection of symptoms including headache, confusion, seizures, and vision loss associated with MRI imaging findings (RPLS)
Nervous system disorders	10039906	Seizure	Convulsion or seizure
Nervous system disorders	10040747	Sinus pain	Pain in the sinuses
Nervous system disorders	10041349	Somnolence	Sleepiness, the state of feeling drowsy, ready to fall asleep
Nervous system disorders	10041416	Spasticity	Continual tightening and contraction of certain muscles resulting in problems walking and talking
Nervous system disorders	10042244	Stroke	Stoppage of blood flow to your brain
Nervous system disorders	10042772	Syncope	Fainting
Nervous system disorders	10044391	Transient ischemic attacks	Stroke that comes and goes quickly (a mini stroke) with no lasting effects. They can be a warning of future stroke.
Nervous system disorders	10044565	Tremor	Uncontrolled trembling or shaking movements in one or more parts of your body
Nervous system disorders	10060890	Trigeminal nerve disorder	Abnormal function of the nerve responsible for feeling in the face and control of the muscles for chewing
Nervous system disorders	10061403	Vagus nerve disorder	Abnormal function of the nerve that serves the gut, heart, and voice box
Nervous system disorders	10047166	Vasovagal reaction	Sudden drop in blood pressure that may cause faintin
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	10016479	Fetal death	Death of fetus before delivery
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	10054746	Fetal growth retardation	Inhibition of fetal growth resulting in the inability of the fetus to achieve its potential weight
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	10036585	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions - Other, [add AE here]	N/A
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	10036595	Premature delivery	Birth before the 9th month of pregnancy (the normal length of pregnancy)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	10045542	Unintended pregnancy	Unexpected pregnancy
Psychiatric disorders	10001497	Agitation	Agitation or restlessness
Psychiatric disorders	10002652	Anorgasmia	Inability to achieve orgasm (climax)
Psychiatric disorders	10002855	Anxiety	Anxiety, feelings of dread or danger
Psychiatric disorders	10010300	Confusion	Confusion
Psychiatric disorders	10057066	Delayed orgasm	Delay in orgasm (climax)
Psychiatric disorders	10012218	Delirium	Sudden severe confusion and rapid changes in brain function that occur with physical or mental illness
Psychiatric disorders	10012260	Delusions	Beliefs which persist despite clear evidence that they are actually false
Psychiatric disorders	10012378	Depression	Feelings of sadness, worthlessness, thoughts of suicide or death (depression)
Psychiatric disorders	10015533	Euphoria	Exaggerated feeling of well being
Psychiatric disorders	10019077	Hallucinations	Seeing or sensing things that aren't there while a person is awake and conscious (such as hearing voices)
Psychiatric disorders	10022437	Insomnia	Difficulty sleeping or falling asleep
Psychiatric disorders	10024419	Libido decreased	Decreased sexual desire
Psychiatric disorders	10024421	Libido increased	Increased sexual desire
Psychiatric disorders	10026749	Mania	Extremely elevated mood, energy, unusual thought patterns, and sometimes psychosis (mental state often described as involving a "loss of contact with reality")

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Psychiatric disorders	10034719	Personality change	Noticable changes in a persons personality, behavior, and thinking
Psychiatric disorders	10037175	Psychiatric disorders - Other, [add AE here]	N/A
Psychiatric disorders	10037234	Psychosis	Mental illness often described as involving a "loss of contact with reality" which can be associated with bipolar disorder (manic-depressive) or brain tumor
Psychiatric disorders	10038743	Restlessness	Inability to sit still, relax, or rest
Psychiatric disorders	10042458	Suicidal ideation	Thoughts of taking ones own life
Psychiatric disorders	10042464	Suicide attempt	Trying to takes ones own life
Renal and urinary disorders	10069339	Acute kidney injury	Sudden decrease of kidney function
Renal and urinary disorders	10063575	Bladder perforation	Hole in the bladder
Renal and urinary disorders	10048994	Bladder spasm	Sudden and involuntary contraction of the bladde
Renal and urinary disorders	10064848	Chronic kidney disease	Gradual (and usually permanent) loss of kidney functio
Renal and urinary disorders	10063057	Cystitis noninfective	Inflammation (swelling and redness) of the bladder not due to urinary tract infection
Renal and urinary disorders	10019450	Hematuria	Blood in the urine
Renal and urinary disorders	10019489	Hemoglobinuria	Presence of free hemoglobin (the blood protein that carries oxygen) in the urine
Renal and urinary disorders	10037032	Proteinuria	More protein leaking into the urine than usual, often a sign of kidney disease
Renal and urinary disorders	10038359	Renal and urinary disorders - Other, [add AE here]	N/A
Renal and urinary disorders	10038385	Renal calculi	Formation of crystals in the kidney. Also known as kidney stones.
Renal and urinary disorders	10038419	Renal colic	Type of short and frequent severe pain in the flank (side
Renal and urinary disorders	10038463	Renal hemorrhage	Bleeding in the kidney
Renal and urinary disorders	10065368	Urinary fistula	Abnormal hole between part of the urinary system and another organ or tissue
Renal and urinary disorders	10046539	Urinary frequency	Need to urinate often
Renal and urinary disorders	10046543	Urinary incontinence	Inability to control the flow of urine from the bladde
Renal and urinary disorders	10046555	Urinary retention	Difficulty emptying the bladde
Renal and urinary disorders	10061574	Urinary tract obstruction	Blockage of the normal flow of contents of the urinary trac
Renal and urinary disorders	10062225	Urinary tract pain	Pain of the urinary trac
Renal and urinary disorders	10046593	Urinary urgency	Increased need to urinate
Renal and urinary disorders	10046628	Urine discoloration	Change in color of the urine
Reproductive system and breast disorders	10003883	Azoospermia	Complete absence of sperm in semen
Reproductive system and breast disorders	10006179	Breast atrophy	Underdevelopment of the breast
Reproductive system and breast disorders	10006298	Breast pain	Breast pain
Reproductive system and breast disorders	10013934	Dysmenorrhea	Severe abdominal cramps duing a women's period
Reproductive system and breast disorders	10013941	Dyspareunia	Painful sexual intercourse
Reproductive system and breast disorders	10014326	Ejaculation disorder	Problems related to ejaculation
Reproductive system and breast disorders	10061461	Erectile dysfunct	Impotence or the inability to have or maintain an erection during sexual intercourse
Reproductive system and breast disorders	10065789	Fallopian tube obstruction	Blockage of Fallopian tube (tube between ovary to uterus [womb])
Reproductive system and breast disorders	10065791	Fallopian tube stenosis	Narrowing of Fallopian tube (tube between ovary to uterus [womb])
Reproductive system and breast disorders	10061149	Female genital tract fistula	Hole between a female reproductive organ and another organ
Reproductive system and breast disorders	10054382	Feminization acquired	Development of female physical characteristics in males
Reproductive system and breast disorders	10018146	Genital edema	Swelling in the genitals
Reproductive system and breast disorders	10018801	Gynecomastia	Enlarged breasts in males
Reproductive system and breast disorders	10060602	Hematosalpinx	Presence of blood in a fallopian tube (tube between ovary to uterus [womb])
Reproductive system and breast disorders	10022992	Irregular menstruation	Irregular menstrual periods
Reproductive system and breast disorders	10061261	Lactation disorder	Change in ability to produce breast milk
Reproductive system and breast disorders	10027313	Menorrhagia	Abnormally heavy bleeding during a women's period
Reproductive system and breast disorders	10065823	Nipple deformity	Deformed nipple
Reproductive system and breast disorders	10030300	Oligospermia	Decreased number of sperm in semen
Reproductive system and breast disorders	10065763	Ovarian hemorrhage	Bleeding in the ovary
Reproductive system and breast disorders	10033279	Ovarian rupture	Tearing or disruption of the ovarian tissue
Reproductive system and breast disorders	10033314	Ovulation pain	Pain on one side of the abdomen (belly) around the time of ovulation
Reproductive system and breast disorders	10064026	Pelvic floor muscle weakness	Weakness in the "pelvic floor" (the group of muscles that form a sling or hammock across the opening of a woman's pelvis)
Reproductive system and breast disorders	10034263	Pelvic pain	Pain in the pelvic area
Reproductive system and breast disorders	10034310	Penile pain	Pain in the penis
Reproductive system and breast disorders	10061339	Perineal pain	Pain in the perineum (the area between the anus and the rear par of the external genitalia)

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Reproductive system and breast disorders	10036601	Premature menopause	Menopause before the age of 40
Reproductive system and breast disorders	10055325	Prostatic hemorrhage	Bleeding in the prostate
Reproductive system and breast disorders	10055026	Prostatic obstruction	Blockage of the prostate
Reproductive system and breast disorders	10036968	Prostatic pain	Pain in the prostate
Reproductive system and breast disorders	10039757	Scrotal pain	Pain of the scrotum or its contents (testes)
Reproductive system and breast disorders	10065762	Spermatic cord hemorrhage	Bleeding in the spermatic cord (a structure resembling a cord that suspends the testis within the scrotum and contains the vas deferens [the tube that carries sperm] and other vessels and nerves)
Reproductive system and breast disorders	10065805	Spermatic cord obstruction	Blockage of the spermatic cord (a structure resembling a cord that suspends the testis within the scrotum and contains the vas deferens [the tube that carries sperm] and other vessels and nerves)
Reproductive system and breast disorders	10043306	Testicular disorder	Abnormality of the testis
Reproductive system and breast disorders	10055347	Testicular hemorrhage	Bleeding in the testis
Reproductive system and breast disorders	10043345	Testicular pain	Pain in the testis
Reproductive system and breast disorders	10065811	Uterine fistula	Hole between uterus (womb) and another organ
Reproductive system and breast disorders	10046789	Uterine hemorrhage	Bleeding in the uterus (womb)
Reproductive system and breast disorders	10065928	Uterine obstruction	Blockage of uterus (womb)
Reproductive system and breast disorders	10046809	Uterine pain	Pain in the uterus (womb)
Reproductive system and breast disorders	10046901	Vaginal discharge	Secretion from the vagina
Reproductive system and breast disorders	10046904	Vaginal dryness	Vaginal dryness causing itching and/or burning sensation
Reproductive system and breast disorders	10065813	Vaginal fistula	Abnormal hole between the vagina and another organ or tissue
Reproductive system and breast disorders	10046912	Vaginal hemorrhage	Bleeding in the vagina
Reproductive system and breast disorders	10046916	Vaginal inflammation	Inflammation (swelling and redness) of the vagina
Reproductive system and breast disorders	10065817	Vaginal obstruction	Blockage of the vagina
Reproductive system and breast disorders	10046937	Vaginal pain	Pain in the vagina
Reproductive system and breast disorders	10065818	Vaginal perforation	Hole in the vaginal wall
Reproductive system and breast disorders	10053496	Vaginal stricture	Narrowing of a tube or passage in the vagina
Reproductive system and breast disorders	10046947	Vaginismus	Involuntary spasms of the pelvic floor muscles (the group of muscles that form a sling or hammock across the opening of a woman's pelvis) resulting in tightness of the vaginal wall during penetration such as during sexual intercourse
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10001409	Adult respiratory distress syndrome	Severe potentially life-threatening damage to the lungs which can lead to fluid in the lungs
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10001723	Allergic rhinitis	Stuffy or runny nose, sneezing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10002972	Apnea	Stopping of breathing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10003504	Aspiration	Breathing in of solids or liquids into the lungs
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10003598	Atelectasis	Partial lung collapse
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10006437	Bronchial fistula	Hole between the bronchus (an air tube from the windpipe to the lungs) and another organ
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10006440	Bronchial obstruction	Blockage of the bronchus (an air tube from the windpipe to the lungs)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10063524	Bronchial stricture	Narrowing of the bronchus (an air tube from the windpipe to the lungs)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10053481	Bronchopleural fistula	Abnormal hole between the lower breathing tube and the body cavity that surrounds the lungs
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065746	Bronchopulmonary hemorrhage	Bleeding from the lungs
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10006482	Bronchospasm	Sudden constriction of the small airways of the lung that can cause wheezing and shortness of breath
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10051228	Chylothorax	Type of pleural effusion (excess fluid in the pleural cavity [(the body cavity that surrounds the lungs)])
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10011224	Cough	Cough
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10013963	Dyspnea	Shortness of breath
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10015090	Epistaxis	Nose bleed
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10020039	Hiccups	Hiccups
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10020201	Hoarseness	Hoarseness
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10021143	Hypoxia	Decrease in the oxygen supply to a tissue
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10023838	Laryngeal edema	Swelling of the voice box

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065786	Laryngeal fistula	Hole between the voice box and another organ
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065759	Laryngeal hemorrhage	Bleeding in the voice box
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065735	Laryngeal inflammation	Swelling and redness involving the voice box
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065880	Laryngeal mucositis	Irritation or sores in the lining of the voice box
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10059639	Laryngeal obstruction	Blockage of or in the voice box
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10023862	Laryngeal stenosis	Narrowing of the voice box
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10062667	Laryngopharyngeal dysesthesia	Uncomfortable feeling of tightness of of choking in the throat
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10023891	Laryngospasm	Uncontrolled contractions of the muscles of the vocal cords
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10056356	Mediastinal hemorrhage	Bleeding in the central area of the chest
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10028735	Nasal congestion	Stuffy nose
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10034825	Pharyngeal fistula	Hole between the throat and another organ
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10055315	Pharyngeal hemorrhage	Bleeding in the throat
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065881	Pharyngeal mucositis	Irritation or sores in the lining of the throat
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065706	Pharyngeal necrosis	Death of tissue in the throat
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10050028	Pharyngeal stenosis	Narrowing of the throat
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10034844	Pharyngolaryngeal pain	Throat pain
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10035598	Pleural effusion	Build up of a large amount of fluid between the layers of tissue that line the lungs and chest cavity
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10055319	Pleural hemorrhage	Bleeding in the lining of the chest cavity and/or lungs
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10035623	Pleuritic pain	Pain in the lining of the chest cavity and/or lungs
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10035742	Pneumonitis	Inflammation of the lungs that may cause difficulty breathing and can be life-threatening
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10035759	Pneumothorax	Accumulation of air in the pleural cavity (the space that surrounds the lungs) causing the lung to collapse
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10036402	Postnasal drip	Excess fluid dripping in the back of the throat and/or the nose
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10036790	Productive cough	Cough that brings up mucus (phlegm)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10037375	Pulmonary edema	Abnormal build up of fluid in the lungs
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10037383	Pulmonary fibrosis	Scarring of the lungs that can cause shortness of breath and interfere with breathing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065873	Pulmonary fistula	Hole between the lungs and some other organ
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10037400	Pulmonary hypertension	High blood pressure of the blood vessels in the lungs
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10038695	Respiratory failure	Failure of the lungs (respiratory system) to perform it's function of taking in oxygen and giving off carbon dioxide
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10038738	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Other, [add AE here]	N/A
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10038921	Retinoic acid syndrome	A collection of symptoms including fever, difficulty breathing, chest pain, fluid in the lung (seen on chest X-ray), fluid around the lungs and heart, and lack of oxygen first seen in patients receiving the drug retinoic acid
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10062244	Sinus disorder	Problem of the sinuses
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10040975	Sleep apnea	Stoppage of breathing for short periods while sleeping
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10041232	Sneezing	Sneezing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10041367	Sore throat	Sore throat
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10042241	Stridor	Abnormal, high-pitched, musical breathing sound caused by a blockage in the throat or voice box
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065787	Tracheal fistula	Hole between the windpipe and another organ
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065900	Tracheal mucositis	Irritation or sores in the lining of the windpipe
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10050816	Tracheal stenosis	Narrowing of the windpipe
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10047681	Voice alteration	Voice change
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10047924	Wheezing	High-pitched whistling sound during breathing caused narrowing of the breathing tubes
Skin and subcutaneous tissue disorders	10001760	Alopecia	Hair loss
Skin and subcutaneous tissue disorders	10005901	Body odor	Body odor
Skin and subcutaneous tissue disorders	10006556	Bullous dermatitis	Skin condition with fluid-filled blister
Skin and subcutaneous tissue disorders	10013786	Dry skin	Dry skin
Skin and subcutaneous tissue disorders	10015218	Erythema multiforme	Severe reaction of the skin and gut lining that may include rash and shedding or death of tissue
Skin and subcutaneous tissue disorders	10015277	Erythroderma	Generalized reddening and flaking of most of the skin of the body
Skin and subcutaneous tissue disorders	10016241	Fat atrophy	Shrinking of body fa
Skin and subcutaneous tissue disorders	10020112	Hirsutism	Excess body hair in women where normally not present (such as beard, moustache, chest, or stomach hair)

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Skin and subcutaneous tissue disorders	10020642	Hyperhidrosis	Excess sweating
Skin and subcutaneous tissue disorders	10020864	Hypertrichosis	Hair density or length beyond the accepted limits of normal for a particular age, race, or sex (may be generalized or localized)
Skin and subcutaneous tissue disorders	10021013	Hypohidrosis	Reduced sweating
Skin and subcutaneous tissue disorders	10062315	Lipohypertrophy	Accumulation of fat under the skin
Skin and subcutaneous tissue disorders	10028691	Nail discoloration	Change in finger or toenail color
Skin and subcutaneous tissue disorders	10049281	Nail loss	Loss of some or all of the finger or toenails
Skin and subcutaneous tissue disorders	10062283	Nail ridging	Appearance of vertical or horizontal ridges on the finger or toenails
Skin and subcutaneous tissue disorders	10033474	Pain of skin	Pain of the skin
Skin and subcutaneous tissue disorders	10054524	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	Swelling and redness of the skin on the palms of the hands and soles of the feet
Skin and subcutaneous tissue disorders	10054541	Periorbital edema	Swelling in or around the eyelid
Skin and subcutaneous tissue disorders	10034966	Photosensitivity	Increased skin sensitivity to sunlight
Skin and subcutaneous tissue disorders	10037087	Pruritus	Itching
Skin and subcutaneous tissue disorders	10037549	Purpura	Area of bleeding within the skin causing a reddish purple discoloration
Skin and subcutaneous tissue disorders	10037847	Rash acneiform	Acne
Skin and subcutaneous tissue disorders	10037868	Rash maculo-papular	Skin rash with the presence of macules (flat discolored area) and papules (raised bump)
Skin and subcutaneous tissue disorders	10049120	Scalp pain	Pain in the scalp
Skin and subcutaneous tissue disorders	10040785	Skin and subcutaneous tissue disorders - Other, [add AE here]	N/A
Skin and subcutaneous tissue disorders	10040799	Skin atrophy	Thinning of the skin
Skin and subcutaneous tissue disorders	10040865	Skin hyperpigmentation	Darkening of the skin
Skin and subcutaneous tissue disorders	10040868	Skin hypopigmentation	Lightening of the skin
Skin and subcutaneous tissue disorders	10051837	Skin induration	Hardening of an area of skin
Skin and subcutaneous tissue disorders	10040947	Skin ulceration	Sore or destruction of skin
Skin and subcutaneous tissue disorders	10042033	Stevens-Johnson syndrome	Potentially life-threatening condition affecting less than 10% of the skin in which cell death causes the epidermis (outer layer) to separate from the dermis (middle layer)
Skin and subcutaneous tissue disorders	10043189	Telangiectasia	"Spider veins" (enlarged blood vessels near the skin surface)
Skin and subcutaneous tissue disorders	10044223	Toxic epidermal necrolysis	Life-threatening condition affecting greater than 30% of the skin in which cell death causes the epidermis (outer layer) to separate from the dermis (middle layer)
Skin and subcutaneous tissue disorders	10046735	Urticaria	Hives
Social circumstances	10027308	Menopause	Permanent stopping of a woman's period (usually defined as a time greater than 12 months) after 45 years-of-age
Social circumstances	10041244	Social circumstances - Other, [add AE here]	N/A
Surgical and medical procedures	10042613	Surgical and medical procedures - Other, [add AE here]	N/A
Vascular disorders	10007196	Capillary leak syndrome	Increase in the number and size of the pores in the capillaries (small blood vessels) which causes leakage of fluid from the blood to the tissue spaces, resulting in dangerously low blood pressure, swelling and multiple organ failure
Vascular disorders	10016825	Flushing	Sudden reddening of the face and/or neck
Vascular disorders	10019428	Hematoma	Collection of blood in tissue (bruise)
Vascular disorders	10020407	Hot flashes	Hot flashes
Vascular disorders	10020772	Hypertension	High blood pressure
Vascular disorders	10021097	Hypotension	Low blood pressure
Vascular disorders	10065773	Lymph leakage	Leakage of the clear fluid (lymph) that travels through the lymphatic vessels and carries cells that help fight infections and other diseases
Vascular disorders	10025233	Lymphedema	Swelling of tissues due to excessive collection of lymph (the clear fluid that is collected from tissues throughout the body) due to a blockage in the lymphatic vessels
Vascular disorders	10048642	Lymphocele	Mass surrounded by an abnormal sac that contains lymph (the clear fluid that is collected from tissues throughout the body)
Vascular disorders	10034578	Peripheral ischemia	Poor blood supply to extremities (arms and/or legs)
Vascular disorders	10034879	Phlebitis	Inflammation (swelling and redness) of a vein; blood clot
Vascular disorders	10042554	Superficial thrombophlebitis	Blood clot in a vein near the surface of the skin in the extremities (arms and/or legs)
Vascular disorders	10042569	Superior vena cava syndrome	Blockage of blood flow in the superior vena cava (the large vein that carries blood from the upper body to the heart)
Vascular disorders	10043565	Thromboembolic event	Formation of a blood clot that plugs the blood vessel; blood clots may break loose and travel to another place, such as the lung
Vascular disorders	10047065	Vascular disorders - Other, [add AE here]	N/A
Vascular disorders	10047115	Vasculitis	Inflammation (swelling and redness) of the blood vessel
Vascular disorders	10054692	Visceral arterial ischemia	Blockage or narrowing of a visceral artery (a blood vessel that carries blood from the heart) located in an internal organ

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Blood and lymphatic system disorders	10002272	Anemia	Lack of enough red blood cells (anemia)
Blood and lymphatic system disorders	10005329	Blood and lymphatic system disorders - Other, [add AE here]	N/A
Blood and lymphatic system disorders	10048580	Bone marrow hypocellula	Decreased number of blood cells in the bone marrow
Blood and lymphatic system disorders	10013442	Disseminated intravascular coagulation	Abnormal blood clotting and/or bleeding
Blood and lymphatic system disorders	10016288	Febrile neutropenia	Fever associated with dangerously low levels of a type of white blood cell (neutrophils)
Blood and lymphatic system disorders	10019491	Hemolysis	Destruction of red blood cells
Blood and lymphatic system disorders	10019515	Hemolytic uremic syndrome	Collection of signs including hemolytic anemia (destruction of red blood cells), kidney failure and a low platelet (a type of blood cell that helps to clot blood) count
Blood and lymphatic system disorders	10024378	Leukocytosis	Increased number of white blood cells (leukocytes) in the peripheral blood
Blood and lymphatic system disorders	10025182	Lymph node pain	Painful sensation in a lymph node
Blood and lymphatic system disorders	10041633	Spleen disorder	Abnormality of the spleen
Blood and lymphatic system disorders	10043648	Thrombotic thrombocytopenic purpura	Formation of blood clots in small blood vessels around the body that leads to a low platelet (a type of blood cell that helps to clot blood) count
Cardiac disorders	10051592	Acute coronary syndrome	Collection of signs and symptoms that indicate sudden heart disease in which the heart does not get enough oxygen. Sudden symptoms such as chest pain, shortness of breath, or fainting could indicate heart disease and should be reported right away. Signs such as abnormal EKG and blood tests can confirm damage to the heart.
Cardiac disorders	10061589	Aortic valve disease	Abnormal function of the aortic valve (one of the four valves in the heart)
Cardiac disorders	10003586	Asystole	Type of cardiac arrest
Cardiac disorders	10003658	Atrial fibrillation	Abnormally fast irregular heartbeat involving the upper chambers of the heart (atria)
Cardiac disorders	10003662	Atrial flutter	Abnormally fast regular heartbeat involving the upper chambers of the heart (atria)
Cardiac disorders	10003673	Atrioventricular block complete	Irregular heartbeat. A complete blockage of electrical signals from the upper chambers of the heart (atria) to the lower chambers. (ventricle)
Cardiac disorders	10003674	Atrioventricular block first degree	Delay of electrical signals as they pass through the heart's conduction system. Generally no clinical symptoms are associated with this and it is determined by EKG pattern.
Cardiac disorders	10007515	Cardiac arrest	The heart stops pumping blood
Cardiac disorders	10007541	Cardiac disorders - Other, [add AE here]	N/A
Cardiac disorders	10008481	Chest pain - cardiac	Sudden onset of chest pain due to not enough blood going to the heart
Cardiac disorders	10010276	Conduction disorder	Abnormality of the the conduction (the progression of electrical impulses through the heart which cause the heart to beat) of the heart
Cardiac disorders	10010783	Constrictive pericarditis	Inflammation (swelling and redness) of the sac-like covering of the heart (the pericardium) causing abnormal heart function
Cardiac disorders	10019279	Heart failure	Heart failure: inability of the heart to adequately pump blood to supply oxygen to the body
Cardiac disorders	10069501	Left ventricular systolic dysfunction	Decrease in heart's ability to pump blood during the "active" phase of the heartbeat (systole)
Cardiac disorders	10061532	Mitral valve disease	Defect in mitral valve (a valve in the heart that lies between the left atrium [upper chamber] and the left ventricle [lower chamber]) structure or function
Cardiac disorders	10027786	Mobitz (type) II atrioventricular block	Irregular heartbeat. A delay or blockage of electrical signals from one part of the heart (atrium) to another (ventricle). Missed heartbeats occur suddenly and unexpectedly. Determined by EKG pattern.
Cardiac disorders	10027787	Mobitz type I	Irregular heartbeat, delay, or blockage of electrical signals from one part of the heart (atrium) to another (ventricle). The electrical impulses are delayed further and further with each heartbeat until a beat is skipped entirely. Determined by EKG pattern.
Cardiac disorders	10028596	Myocardial infarction	Heart attack caused by a blockage or decreased blood supply to the heart
Cardiac disorders	10028606	Myocarditis	Inflammation (swelling and redness) of the heart muscle
Cardiac disorders	10033557	Palpitations	Unpleasant sensation of irregular and/or forceful beating of the heart
Cardiac disorders	10034040	Paroxysmal atrial tachycardia	Period of very rapid and regular heartbeats that begins and ends suddenly
Cardiac disorders	10034474	Pericardial effusion	Fluid in the sac around the heart
Cardiac disorders	10053565	Pericardial tamponade	Compression of the heart that occurs when blood or fluid builds up in the space between the myocardium (the muscle of the heart) and the pericardium (the outer covering sac of the heart) preventing enough blood delivery
Cardiac disorders	10034484	Pericarditis	Inflammation (swelling and redness) of the sac around the heart
Cardiac disorders	10061541	Pulmonary valve disease	Problem that affects the pulmonary valve (a valve between the heart and the artery that leads to the lungs)
Cardiac disorders	10038748	Restrictive cardiomyopathy	Stiffness in the heart preventing the heart chambers to properly fill with blood
Cardiac disorders	10058597	Right ventricular dysfunction	Failure of the right lower chamber of the heart (ventricle) caused by long-term high blood pressure in the lungs
Cardiac disorders	10040639	Sick sinus syndrome	Collection of heart rhythm signs/symptoms that include: Sinus bradycardia (a slow heartbeat), Tachycardias (a fast heartbeat), Bradycardia-tachycardia (an alternating slow and fast heart rhythms)
Cardiac disorders	10040741	Sinus bradycardia	Slow heartbeat; regular rhythm
Cardiac disorders	10040752	Sinus tachycardia	Fast heartbeat; regular rhythm
Cardiac disorders	10042604	Supraventricular tachycardia	Fast heartbeat usually originating in an area located above the ventricles
Cardiac disorders	10061389	Tricuspid valve disease	Defect in the function of the tricuspid valve (a valve between the right upper [atria] and lower chambers [ventricles] of the heart)
Cardiac disorders	10047281	Ventricular arrhythmia	Irregular heartbeat resulting from an abnormality in the one of the lower chambers of the heart (ventricle)

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Cardiac disorders	10047290	Ventricular fibrillation	Ventricular fibrillation: irregular heartbeat that involves the lower chambers of the heart (ventricles) that results in uncoordinated contraction of the heart; life threatening and potentially fatal, needing immediate attention
Cardiac disorders	10047302	Ventricular tachycardia	Rapid heartbeat of one of the lower chambers (ventricle) of the heart; regular rhythm but potentially life-threatening, needs immediate attention
Cardiac disorders	10048015	Wolff-Parkinson-White syndrome	Rapid heart rate caused by extra electrical pathway in the hear
Congenital, familial and genetic disorders	10010331	Congenital, familial and genetic disorders - Other, [add AE here]	N/A
Ear and labyrinth disorders	10013993	Ear and labyrinth disorders - Other, [add AE here]	N/A
Ear and labyrinth disorders	10014020	Ear pain	Earache or ear pain
Ear and labyrinth disorders	10065837	External ear inflammation	Inflammation (swelling and redness) of the skin of outer ear and canal
Ear and labyrinth disorders	10065785	External ear pain	Painful sensation in the external ear regio
Ear and labyrinth disorders	10019245	Hearing impaired	Hearing loss
Ear and labyrinth disorders	10065838	Middle ear inflammation	Inflammation (swelling and redness) to the middle ea
Ear and labyrinth disorders	10043882	Tinnitus	Noise in the ears, such as ringing, buzzing, roaring, clickin
Ear and labyrinth disorders	10047340	Vertigo	Feeling of spinning or whirling
Ear and labyrinth disorders	10047386	Vestibular disorder	Problem of the inner ear that can cause dizziness, imbalance, nausea, and vision problems
Endocrine disorders	10001367	Adrenal insufficiency	Inability of the adrenal glands (triangle-shaped glands located on top of the kidneys) to produce a normal quantity of hormones
Endocrine disorders	10011655	Cushingoid	Problem characterized by signs that resemble Cushing's disease or syndrome due to too much steroids
Endocrine disorders	10012205	Delayed puberty	Unusually late sexual maturit
Endocrine disorders	10014698	Endocrine disorders - Other, [add AE here]	N/A
Endocrine disorders	10018746	Growth accelerated	Growth greater than expected for age
Endocrine disorders	10020705	Hyperparathyroidism	High level of hormone of the parathyroid glands causing high blood calcium levels (hypercalemia) and low blood phosphate (hypophosphaemia)
Endocrine disorders	10020850	Hyperthyroidism	Abnormally high level of thyroid gland hormon
Endocrine disorders	10021041	Hypoparathyroidism	Abnormally low level of parathyroid glands hormon
Endocrine disorders	10021114	Hypothyroidism	Abnormally low level of thyroid gland hormon
Endocrine disorders	10058084	Precocious puberty	Unusually early onset of sexual maturation (puberty)
Endocrine disorders	10047488	Virilization	Development of male physical characteristics in females
Eye disorders	10005886	Blurred vision	Blurred vision
Eye disorders	10007739	Cataract	Cloudiness of the eye (cataract)
Eye disorders	10010741	Conjunctivitis	Inflammation (swelling and redness) of the conjunctiva (the outermost layer of the eye and the inner surface of the eyelids). Commonly called "pink eye".
Eye disorders	10048492	Corneal ulcer	Open sore in the cornea (the transparent area at the front of the eyeball)
Eye disorders	10013774	Dry eye	Dry eye
Eye disorders	10015829	Extraocular muscle paresis	Loss of muscle function of an extraocular muscle (one of the muscles that control movement of the eye)
Eye disorders	10015919	Eye disorders - Other, [pressure one ey, eye swelling]	Pressure on eye, eye swelling
Eye disorders	10015958	Eye pain	Eye pain
Eye disorders	10061145	Eyelid function disorde	Problem with eyelid
Eye disorders	10016757	Flashing lights	Seeing flashing lights
Eye disorders	10016778	Floater	Seeing spots before the eyes (floaters)
Eye disorders	10018304	Glaucoma	Increased pressure in the eyeball (glaucoma)
Eye disorders	10023332	Keratitis	Inflammation (swelling and redness) of the cornea (the transparent front cover of the eye)
Eye disorders	10029404	Night blindness	Inability to see in dim light (night blindness)
Eye disorders	10061322	Optic nerve disorder	Abnormal function of the nerve responsible for sigh
Eye disorders	10033703	Papilledema	Swelling around the nerve responsible for sigh
Eye disorders	10034960	Photophobia	Fear of light
Eye disorders	10038848	Retinal detachment	Separation of the retina (a multi-layered sensory tissue that lines th back of the eye responsible for sight) from its connection at the back of the eye
Eye disorders	10038897	Retinal tear	Small tearing of the retina (a multi-layered sensory tissue that lines the back of the eye responsible for sight)
Eye disorders	10038901	Retinal vascular disorder	Problem that affect blood vessels in and around the retina (a multi layered sensory tissue that lines the back of the eye responsible for sight)
Eye disorders	10038923	Retinopathy	Problem of the retina (a multi-layered sensory tissue that lines the back of the eye responsible for sight)
Eye disorders	10061510	Scleral disorder	Problem affecting the sclera (the white of the eye)
Eye disorders	10046851	Uveitis	Inflammation (swelling and redness) of the middle layer of the eye (uvea)
Eye disorders	10047656	Vitreous hemorrhage	Rupture of blood vessels in the retina causing bleeding into the vitreous humor (the clear gel/fluid that fills the eyeball)
Eye disorders	10047848	Watering eyes	Excessive tearing in the eyes
Gastrointestinal disorders	10000060	Abdominal distension	Swelling or feeling of fullness and tightness in the abdomen (belly)
Gastrointestinal disorders	10000081	Abdominal pain	Belly pain
Gastrointestinal disorders	10002156	Anal fistula	Hole between anus and another organ
Gastrointestinal disorders	10055226	Anal hemorrhage	bleeding in the anal region
Gastrointestinal disorders	10065721	Anal mucositis	Irritation or sores in the lining of the anu
Gastrointestinal disorders	10065722	Anal necrosis	Death of tissue of the anus
Gastrointestinal disorders	10002167	Anal pain	Anal pain
Gastrointestinal disorders	10002176	Anal stenosis	Narrowing of the anal cana
Gastrointestinal disorders	10002180	Anal ulcer	Sore in the lining of the anu
Gastrointestinal disorders	10003445	Ascites	Fluid collection in the abdomen
Gastrointestinal disorders	10005265	Bloating	Feeling of fullness and tightness in the bell
Gastrointestinal disorders	10065747	Cecal hemorrhage	Bleeding in the cecum (a portion of the large bowel)
Gastrointestinal disorders	10008417	Cheilitis	Inflammation (swelling and redness) of the lip
Gastrointestinal disorders	10009887	Colitis	Inflammation (swelling and redness) of the large bowel (colon)

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Gastrointestinal disorders	10009995	Colonic fistula	Hole between large bowel and another organ
Gastrointestinal disorders	10009998	Colonic hemorrhage	Bleeding in the large bowel
Gastrointestinal disorders	10010000	Colonic obstruction	Blockage in the large bowel
Gastrointestinal disorders	10010001	Colonic perforation	Hole in the large bowel
Gastrointestinal disorders	10010004	Colonic stenosis	Narrowing of the large bowel
Gastrointestinal disorders	10010006	Colonic ulcer	Sore (ulcer) in the lining of the large bowel
Gastrointestinal disorders	10010774	Constipation	Constipation
Gastrointestinal disorders	10012318	Dental caries	Cavities or tooth decay
Gastrointestinal disorders	10012727	Diarrhea	Diarrhea
Gastrointestinal disorders	10013781	Dry mouth	Dry mouth
Gastrointestinal disorders	10013828	Duodenal fistula	Hole between an area in the small bowel (duodenum) and another organ
Gastrointestinal disorders	10055242	Duodenal hemorrhage	Bleeding in or from an area of the small bowel (duodenum)
Gastrointestinal disorders	10013830	Duodenal obstruction	Blockage of an area of the small bowel (duodenum)
Gastrointestinal disorders	10013832	Duodenal perforation	Hole in an area of the small bowel (duodenum)
Gastrointestinal disorders	10050094	Duodenal stenosis	Narrowing of an area of the small bowel (duodenum)
Gastrointestinal disorders	10013836	Duodenal ulcer	Sore (ulcer) in the lining of an area of the small bowel (duodenum)
Gastrointestinal disorders	10013946	Dyspepsia	Heartburn
Gastrointestinal disorders	10013950	Dysphagia	Difficulty swallowing
Gastrointestinal disorders	10014893	Enterocolitis	Inflammation (swelling and redness) of the small and large bowel
Gastrointestinal disorders	10062570	Enterovesical fistula	Hole between the urinary bladder and some part of the intestines
Gastrointestinal disorders	10065851	Esophageal fistula	Hole between the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes) and another organ
Gastrointestinal disorders	10015384	Esophageal hemorrhage	Bleeding in the esophagus (gullet or the tube that goes from the mouth to the stomach)
Gastrointestinal disorders	10065727	Esophageal necrosis	Death of tissue in the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes)
Gastrointestinal disorders	10015387	Esophageal obstruction	Blockage of the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes)
Gastrointestinal disorders	10015388	Esophageal pain	Pain in the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes)
Gastrointestinal disorders	10055472	Esophageal perforation	Hole in the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes)
Gastrointestinal disorders	10015448	Esophageal stenosis	Narrowing of the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes)
Gastrointestinal disorders	10015451	Esophageal ulcer	Sore (ulcer) in the lining of the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes)
Gastrointestinal disorders	10015453	Esophageal varices hemorrhage	Bleeding in or from the blood vessels in the esophagus (gullet or the tube that goes from the mouth to the stomach) because of varices (enlargement of the veins of the esophagus)
Gastrointestinal disorders	10015461	Esophagitis	Inflammation (swelling and redness) of the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes)
Gastrointestinal disorders	10016296	Fecal incontinence	Inability to control bowel movements thus allowing the escape of feces from the rectum
Gastrointestinal disorders	10016766	Flatulence	Excess passing of gas
Gastrointestinal disorders	10065713	Gastric fistula	Hole between the stomach and another organ
Gastrointestinal disorders	10017789	Gastric hemorrhage	Bleeding in or from the stomach
Gastrointestinal disorders	10051886	Gastric necrosis	Death of tissue of the stomach lining
Gastrointestinal disorders	10017815	Gastric perforation	Hole in the stomach
Gastrointestinal disorders	10061970	Gastric stenosis	Narrowing of the stomach
Gastrointestinal disorders	10017822	Gastric ulcer	Sore (ulcer) in the lining of the stomach
Gastrointestinal disorders	10017853	Gastritis	Inflammation (swelling and redness) of the stomach lining
Gastrointestinal disorders	10066874	Gastroesophageal reflux disease	Excess amount of gastric juice flowing back (refluxes) into the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes), causing heartburn and possibly damaging the esophagus
Gastrointestinal disorders	10017947	Gastrointestinal disorders - Other, [add AE here]	N/A
Gastrointestinal disorders	10017877	Gastrointestinal fistula	Gastrointestinal fistula: Abnormal hole between an organ of the digestive tract and another organ or tissue
Gastrointestinal disorders	10017999	Gastrointestinal pain	Pain in the digestive tract
Gastrointestinal disorders	10018043	Gastroparesis	Partial paralysis or loss of muscle function (paresis) of the stomach ("gastro-"), resulting in food remaining in the stomach for a longer period of time than normal
Gastrointestinal disorders	10018286	Gingival pain	Pain in the gums
Gastrointestinal disorders	10060640	Hemorrhoidal hemorrhage	bleeding in hemorrhoids (swollen or irritated blood vessels in the anus and rectum, also known as piles)
Gastrointestinal disorders	10019611	Hemorrhoids	Hemorrhoids (swollen or irritated blood vessels in the anus and rectum). Also known as piles.
Gastrointestinal disorders	10065728	Ileal fistula	Hole between an area in the small bowel (ileum) and another organ
Gastrointestinal disorders	10055287	Ileal hemorrhage	Bleeding in or from an area of the small bowel (ileum)
Gastrointestinal disorders	10065730	Ileal obstruction	Blockage in an area of the small bowel (ileum)
Gastrointestinal disorders	10021305	Ileal perforation	Hole in an area of the small bowel (ileum)
Gastrointestinal disorders	10021307	Ileal stenosis	Narrowing of an area of the small bowel (ileum)
Gastrointestinal disorders	10021309	Ileal ulcer	Sore (ulcer) in the lining in an area of the small bowel (ileum)
Gastrointestinal disorders	10021328	Ileus	Partial or complete blockage of the small and/or large bowel. Ileus is a functional rather than actual blockage of the bowel.
Gastrointestinal disorders	10055291	Intra-abdominal hemorrhage	Bleeding in the belly
Gastrointestinal disorders	10065719	Jejunal fistula	Hole between an area in the small bowel (jejunum) and another organ
Gastrointestinal disorders	10055300	Jejunal hemorrhage	Bleeding in an area of the small bowel (jejunum)
Gastrointestinal disorders	10065732	Jejunal obstruction	Blockage in an area of the small bowel (jejunum)
Gastrointestinal disorders	10023174	Jejunal perforation	Hole in an area of the small bowel (jejunum)
Gastrointestinal disorders	10023176	Jejunal stenosis	Narrowing of an area of the small bowel (jejunum)
Gastrointestinal disorders	10023177	Jejunal ulcer	Sore (ulcer) in the lining in an area of the small bowel (jejunum)
Gastrointestinal disorders	10024561	Lip pain	Lip pain

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Gastrointestinal disorders	10051746	Lower gastrointestinal hemorrhage	Bleeding in some portion of the lower gastrointestinal tract (small bowel, large bowel, and anus)
Gastrointestinal disorders	10025476	Malabsorption	Inability to absorb nutrients (certain sugars, fats, proteins, or vitamins from food). It can also involve a general inability to absorb food.
Gastrointestinal disorders	10028130	Mucositis oral	Irritation or sores in the lining of the mouth
Gastrointestinal disorders	10028813	Nausea	Nausea or the urge to vomit
Gastrointestinal disorders	10029957	Obstruction gastric	Blockage in the stomach
Gastrointestinal disorders	10065720	Oral cavity fistula	Hole between mouth and another organ
Gastrointestinal disorders	10054520	Oral dysesthesia	Burning or tingling sensation on the lips, tongue, or entire mouth
Gastrointestinal disorders	10030980	Oral hemorrhage	Bleeding in or from the mouth
Gastrointestinal disorders	10031009	Oral pain	Mouth pain
Gastrointestinal disorders	10065703	Pancreatic duct stenosis	Narrowing of the pancreatic duct
Gastrointestinal disorders	10049192	Pancreatic fistula	Hole between pancreas and another organ
Gastrointestinal disorders	10033626	Pancreatic hemorrhage	Bleeding in or from the pancreas
Gastrointestinal disorders	10058096	Pancreatic necrosis	Death of pancreas tissue
Gastrointestinal disorders	10033645	Pancreatitis	Inflammation (swelling and redness) of the pancreas
Gastrointestinal disorders	10034536	Periodontal disease	Disease of the teeth or gums
Gastrointestinal disorders	10065704	Peritoneal necrosis	Problem of the gums ranging from simple inflammation (swelling and redness) to major damage to the soft tissue and bone that support the teeth. In the worst cases, teeth are lost.
Gastrointestinal disorders	10036774	Proctitis	Inflammation (swelling and redness) of the lining of the rectum
Gastrointestinal disorders	10038062	Rectal fistula	Hole between rectum and another organ
Gastrointestinal disorders	10038064	Rectal hemorrhage	Bleeding in or from the rectum
Gastrointestinal disorders	10063190	Rectal mucositis	Irritation or sores in the lining of the rectum
Gastrointestinal disorders	10065709	Rectal necrosis	Death of tissue of the rectum
Gastrointestinal disorders	10065707	Rectal obstruction	Blockage of the rectum
Gastrointestinal disorders	10038072	Rectal pain	Rectal pain
Gastrointestinal disorders	10038073	Rectal perforation	Hole in the rectum
Gastrointestinal disorders	10038079	Rectal stenosis	Narrowing of the rectum
Gastrointestinal disorders	10038080	Rectal ulcer	Sore (ulcer) in the lining of the rectum
Gastrointestinal disorders	10038981	Retroperitoneal hemorrhage	bleeding in the retroperitoneal area (the space in the belly behind the peritoneum (the tissue that hold the organs in the abdomen))
Gastrointestinal disorders	10056681	Salivary duct inflammation	Inflammation (swelling and redness) of the salivary duct (a tube through which saliva (spit) is carried from the salivary gland to the mouth)
Gastrointestinal disorders	10039411	Salivary gland fistula	Hole between saliva (spit)-producing gland and another organ
Gastrointestinal disorders	10065710	Small intestinal mucositis	Irritation or sores in the lining of the small bowel
Gastrointestinal disorders	10041101	Small intestinal obstruction	Blockage of the small bowel
Gastrointestinal disorders	10041103	Small intestinal perforation	Hole in the small bowel
Gastrointestinal disorders	10062263	Small intestinal stenosis	Narrowing of the small bowel
Gastrointestinal disorders	10041133	Small intestine ulcer	Sore (ulcer) in the lining of the small bowel
Gastrointestinal disorders	10042112	Stomach pain	Stomach pain
Gastrointestinal disorders	10044030	Tooth development disorder	Problems with tooth growth
Gastrointestinal disorders	10044031	Tooth discoloration	Change in tooth color
Gastrointestinal disorders	10044055	Toothache	Toothache
Gastrointestinal disorders	10045271	Typhlitis	Inflammation (swelling and redness) and/or necrosis (death of tissue) of the appendix, cecum, and/or ileum (both areas of the large bowel)
Gastrointestinal disorders	10055356	Upper gastrointestinal hemorrhage	Bleeding in the upper digestive tract (mouth, pharynx, esophagus [gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes], and stomach)
Gastrointestinal disorders	10047700	Vomiting	Vomiting
General disorders and administration site conditions	10008531	Chills	Chills
General disorders and administration site conditions	10011912	Death neonatal	Death of infant within 28 days of birth
General disorders and administration site conditions	10011914	Death NOS	Death of unknown cause
General disorders and administration site conditions	10014222	Edema face	Swelling of the face
General disorders and administration site conditions	10050068	Edema limbs	Swelling of the arms and/or legs
General disorders and administration site conditions	10058720	Edema trunk	Swelling of the trunk of the body
General disorders and administration site conditions	10016059	Facial pain	Face pain
General disorders and administration site conditions	10016256	Fatigue	Fatigue or tiredness
General disorders and administration site conditions	10016558	Fever	Fever
General disorders and administration site conditions	10016791	Flu like symptoms	Flu-type symptoms (including body aches, fever, chills, tiredness, loss of appetite, cough)
General disorders and administration site conditions	10017577	Gait disturbance	Limp or difficulty walking
General disorders and administration site conditions	10018065	General disorders and administration site conditions - Other, [add AE here]	N/A
General disorders and administration site conditions	10021113	Hypothermia	Low body temperature
General disorders and administration site conditions	10051792	Infusion related reaction	Reaction that can occur during or following infusion of the drug. The reaction may include fever, chills, rash, low blood pressure, and difficulty breathing.
General disorders and administration site conditions	10064774	Infusion site extravasation	Leaking of drug from blood vessel into tissue surrounding the injection site
General disorders and administration site conditions	10022095	Injection site reaction	Inflammation (swelling and redness) or damage to the tissue surrounding where a drug was injected
General disorders and administration site conditions	10022998	Irritability	Irritability
General disorders and administration site conditions	10062466	Localized edema	Swelling localized to some part of the body

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
General disorders and administration site conditions	10025482	Malaise	General feeling of discomfort or being unwell or out of sorts
General disorders and administration site conditions	10028154	Multi-organ failure	Progressive failure of the lungs, liver, kidney, and clotting mechanisms
General disorders and administration site conditions	10054482	Neck edema	Swelling of the neck
General disorders and administration site conditions	10062501	Non-cardiac chest pain	Chest pain not heart-related
General disorders and administration site conditions	10033371	Pain	Pain
General disorders and administration site conditions	10042435	Sudden death NOS	Sudden death of unknown cause(s)
Hepatobiliary disorders	10051341	Bile duct stenosis	Narrowing of bile ducts
Hepatobiliary disorders	10004665	Biliary fistula	Hole between bile ducts and another organ
Hepatobiliary disorders	10008612	Cholecystitis	Inflammation (swelling and redness) of the gallbladder possibly associated with gallstones
Hepatobiliary disorders	10017631	Gallbladder fistula	Hole between bile ducts and another organ
Hepatobiliary disorders	10059446	Gallbladder necrosis	Death of tissue in the gallbladder
Hepatobiliary disorders	10017636	Gallbladder obstruction	Blockage in the bile ducts
Hepatobiliary disorders	10017638	Gallbladder pain	Pain in or around the gallbladder
Hepatobiliary disorders	10017639	Gallbladder perforation	Hole in the gallbladder wall
Hepatobiliary disorders	10019663	Hepatic failure	Liver failure
Hepatobiliary disorders	10019678	Hepatic hemorrhage	Bleeding in or from the liver
Hepatobiliary disorders	10019692	Hepatic necrosis	Death of liver tissue
Hepatobiliary disorders	10019705	Hepatic pain	Liver pain
Hepatobiliary disorders	10019805	Hepatobiliary disorders - Other, [add AE here]	N/A
Hepatobiliary disorders	10034405	Perforation bile duct	Hole in the bile ducts
Hepatobiliary disorders	10036200	Portal hypertension	Increased blood pressure in the system of veins called the portal venous system (blood vessels coming from the stomach, intestine, spleen, and pancreas, merging into the portal vein that flows to the liver)
Hepatobiliary disorders	10036206	Portal vein thrombosis	Blood clot in hepatic (liver) portal vein (a major blood vessel in the abdominal cavity that drains blood from the digestive tract and spleen)
Immune system disorders	10001718	Allergic reaction	Allergic reaction by your body to the drug product that can occur immediately or may be delayed. The reaction may include hives, low blood pressure, wheezing, swelling of the throat, and difficulty breathing.
Immune system disorders	10002218	Anaphylaxis	Serious, life-threatening allergic reaction requiring immediate medical treatment by your doctor. The reaction may include extremely low blood pressure, swelling of the throat, difficulty breathing, and loss of consciousness.
Immune system disorders	10061664	Autoimmune disorder	Destruction of a person's own healthy body tissue by their own immune system
Immune system disorders	10052015	Cytokine release syndrome	Potentially life-threatening condition during a drug infusion which may cause low blood pressure, rash, fever, chills, difficulty breathing, rapid heartbeat, nausea, and kidney damage
Immune system disorders	10021428	Immune system disorders - Other, [add AE here]	N/A
Immune system disorders	10040400	Serum sickness	Allergic reaction to certain medications, injected proteins, or antisera (blood product) used to treat certain medical conditions (such as an infectious or poisonous substance)
Infections and infestations	10056519	Abdominal infection	Infection of the belly
Infections and infestations	10061640	Anorectal infection	Infection of the anal or rectal area
Infections and infestations	10003011	Appendicitis	Painful inflammation (swelling and redness) of the appendix usually caused by an infection
Infections and infestations	10003012	Appendicitis perforated	Type of appendicitis when a hole develops in the inflamed appendix through which all of the contents that were in the appendix leak out into the abdominal cavity
Infections and infestations	10065744	Arteritis infective	Infection of an artery (a blood vessel that carries blood away from the heart)
Infections and infestations	10061695	Biliary tract infection	Bile duct infection
Infections and infestations	10005047	Bladder infection	Bladder infection
Infections and infestations	10061017	Bone infection	Bone infection
Infections and infestations	10006259	Breast infection	Breast infection
Infections and infestations	10055078	Bronchial infection	Infection of the air tube from the windpipe to the lung
Infections and infestations	10007810	Catheter related infection	Infection caused by use of a catheter
Infections and infestations	10065761	Cecal infection	Infection of area of large bowel (cecum)
Infections and infestations	10008330	Cervicitis infection	Infection of the cervix (the lower end of the uterus [womb])
Infections and infestations	10010742	Conjunctivitis infective	Inflammation (swelling and redness) of the conjunctiva (the membrane that lines the eyelids and covers the exposed surface of the eyeball) caused by an infection
Infections and infestations	10061788	Corneal infection	Infection of clear front part of the eyeball (cornea)
Infections and infestations	10065765	Cranial nerve infection	Infection of the nerves that come from the brain and exit through openings in the skull
Infections and infestations	10064687	Device related infection	Infection at the location of a medical device
Infections and infestations	10065752	Duodenal infection	Infection of the duodenum (area of small bowel)
Infections and infestations	10014594	Encephalitis infection	Brain infection
Infections and infestations	10014621	Encephalomyelitis infection	Brain and spinal cord infection
Infections and infestations	10014678	Endocarditis infective	Infection of the the endocardial layer of the heart (the innermost layer of tissue that lines the chambers of the heart)
Infections and infestations	10014801	Endophthalmitis	Inflammation (swelling and redness) of the internal parts of the eye
Infections and infestations	10058838	Enterocolitis infectious	Infection of both the small and large bowel
Infections and infestations	10058804	Esophageal infection	Infection of the esophagus (gullet or the tube that goes from the mouth to the stomach)
Infections and infestations	10015929	Eye infection	Infection of the eye
Infections and infestations	10062632	Gallbladder infection	Gallbladder infection
Infections and infestations	10018784	Gum infection	Infection of the gums
Infections and infestations	10056522	Hepatic infection	Liver infection
Infections and infestations	10019799	Hepatitis viral	Disorder of the liver caused by a virus

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Infections and infestations	10021881	Infections and infestations - Other, [add AE here]	N/A
Infections and infestations	10021918	Infective myositis	Infection of skeletal muscles
Infections and infestations	10023216	Joint infection	Joint infection
Infections and infestations	10023424	Kidney infection	Kidney infection
Infections and infestations	10023874	Laryngitis	Inflammation (swelling and redness) of the voice box (larynx) that is usually associated with hoarseness or loss of voice
Infections and infestations	10065755	Lip infection	Infection of the lip or area around the mouth
Infections and infestations	10061229	Lung infection	Lung infection
Infections and infestations	10050823	Lymph gland infection	Infection of lymph node/gland
Infections and infestations	10057483	Mediastinal infection	Infection of the mediastinum (the "middle" section of the chest cavity which contains all of the chest organs except the lungs)
Infections and infestations	10027199	Meningitis	Inflammation (swelling and redness) of the connective tissue surrounding the brain and spinal cord usually a result of infection
Infections and infestations	10065764	Mucosal infection	Infection of the tissue that lines body parts (mucosa)
Infections and infestations	10061304	Nail infection	Infection of the finger or toenails
Infections and infestations	10033072	Otitis externa	Infection of the outer ear and ear canal
Infections and infestations	10033078	Otitis media	Middle ear infection
Infections and infestations	10055005	Ovarian infection	Infection of the ovaries
Infections and infestations	10051741	Pancreas infection	Pancreas infection
Infections and infestations	10069138	Papulopustular rash	Rash made up of papules (a small, raised pimple) and pustules (a small pus filled blister), typically appearing in face, scalp, and upper chest
Infections and infestations	10034016	Paronychia	Infection of the soft tissue around a fingernail
Infections and infestations	10058674	Pelvic infection	Infection of the pelvis
Infections and infestations	10061912	Penile infection	Infection of the penis
Infections and infestations	10051472	Periorbital infection	Infection of the soft tissues around the eye socket
Infections and infestations	10065766	Peripheral nerve infection	Infection of the peripheral nerves (nerves in the face, arms, legs, torso, and some cranial nerves of the head)
Infections and infestations	10057262	Peritoneal infection	Infection of the lining of the abdominal cavity
Infections and infestations	10034835	Pharyngitis	Infection in the throat
Infections and infestations	10056627	Phlebitis infective	Infection in a vein causing swelling and irritation (phlebitis)
Infections and infestations	10061351	Pleural infection	Infection of the lining of the chest cavity and cover the lung
Infections and infestations	10050662	Prostate infection	Prostate infection
Infections and infestations	10037888	Rash pustular	Skin rash characterized by pus-containing blister
Infections and infestations	10059827	Rhinitis infective	Infection of the lining of the nose
Infections and infestations	10039413	Salivary gland infection	Salivary gland infection
Infections and infestations	10062156	Scrotal infection	Infection of the scrotum
Infections and infestations	10040047	Sepsis	Severe illness in which the bloodstream is overwhelmed by bacteria
Infections and infestations	10040753	Sinusitis	Inflammation (swelling and redness) of the paranasal sinuses, which may or may not be as a result of infection
Infections and infestations	10040872	Skin infection	Infection of the skin
Infections and infestations	10065771	Small intestine infection	Infection of the small bowel
Infections and infestations	10062255	Soft tissue infection	Infection of soft body tissue
Infections and infestations	10062112	Splenic infection	Infection of the spleen
Infections and infestations	10064505	Stoma site infection	Infection involving a stoma (surgically created opening in the surface of the body)
Infections and infestations	10048762	Tooth infection	Infection of the teeth
Infections and infestations	10044302	Tracheitis	Windpipe infection
Infections and infestations	10046300	Upper respiratory infection	Infection of the upper respiratory tract (nose, sinuses, throat, wind pipe, and voice box)
Infections and infestations	10052298	Urethral infection	Infection of the urethra (tube that drains the bladder)
Infections and infestations	10046571	Urinary tract infection	Urinary tract infection
Infections and infestations	10062233	Uterine infection	Infection of the uterus (womb)
Infections and infestations	10046914	Vaginal infection	Vaginal infection
Infections and infestations	10065772	Vulval infection	Infection of the vulva (external female genitalia)
Infections and infestations	10048038	Wound infection	Wound infection
Injury, poisoning and procedural complications	10002544	Ankle fracture	Broken ankle bone
Injury, poisoning and procedural complications	10002899	Aortic injury	Damage to the aorta (the largest artery [a blood vessel that carries blood from the heart to the rest of the body] in the body)
Injury, poisoning and procedural complications	10003162	Arterial injury	Damage to an artery (a blood vessel that carries blood from the heart to the rest of the body)
Injury, poisoning and procedural complications	10050458	Biliary anastomotic leak	Leakage of bile from any site in the biliary tree (liver, bile duct, cystic duct, or gallbladder due) to breakdown of a biliary anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065802	Bladder anastomotic leak	Leakage from bladder due to breakdown of a bladder anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10006504	Bruising	Bruising
Injury, poisoning and procedural complications	10006634	Burn	Burn
Injury, poisoning and procedural complications	10061103	Dermatitis radiation	Redness, flaking or shedding of skin in the radiation treatment area
Injury, poisoning and procedural complications	10065961	Esophageal anastomotic leak	Leakage from the esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes) breakdown of an esophageal anastomosis (surgical connection of two separate body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10016173	Fall	Fall
Injury, poisoning and procedural complications	10065788	Fallopian tube anastomotic leak	Leakage due to breakdown of a fallopian tube (tube between ovary to uterus [womb]) anastomosis (surgical connection of two separate body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065790	Fallopian tube perforation	Hole in the wall of the fallopian tube (tube between ovary to uterus [womb])
Injury, poisoning and procedural complications	10017076	Fracture	Broken bone
Injury, poisoning and procedural complications	10065893	Gastric anastomotic leak	Leakage from stomach due to breakdown of an anastomosis (surgical connection of two separate body structures)

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Injury, poisoning and procedural complications	10065879	Gastrointestinal anastomotic leak	Leakage from digestive tract due to breakdown of a anastomosis (surgical connection of two separate body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065712	Gastrointestinal stoma necrosis	Death of tissue (necrosis) of the digestive tract
Injury, poisoning and procedural complications	10020100	Hip fracture	Broken hip
Injury, poisoning and procedural complications	10022161	Injury to carotid artery	Injury to the large blood vessels in the neck that supply blood to the brain (carotid artery)
Injury, poisoning and procedural complications	10022213	Injury to inferior vena cava	Damage to the large blood vessel that carries blood to the heart (inferior vena cava)
Injury, poisoning and procedural complications	10065849	Injury to jugular vein	Damage to a neck vein that bring deoxygenated blood from the head back to the heart (jugular vein)
Injury, poisoning and procedural complications	10022356	Injury to superior vena cava	Damage to the large blood vessel that carries blood from the upper body to the heart during an operation (superior vena cava)
Injury, poisoning and procedural complications	10022117	Injury, poisoning and procedural complications - Other, [add AE here]	N/A
Injury, poisoning and procedural complications	10059095	Intestinal stoma leak	Leakage from ostomy site (a surgically created opening in the digestive tract for the discharge of body wastes)
Injury, poisoning and procedural complications	10059094	Intestinal stoma obstruction	Blockage of an ostomy site (a surgically created opening in the digestive tract for the discharge of body wastes)
Injury, poisoning and procedural complications	10049468	Intestinal stoma site bleeding	bleeding in an ostomy site (a surgically created opening in the digestive tract for the discharge of body wastes)
Injury, poisoning and procedural complications	10065826	Intraoperative arterial injury	Damage to a blood vessel that carries blood from the heart during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065831	Intraoperative breast injury	Damage to the breast tissue during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065843	Intraoperative cardiac injury	Damage to the heart during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065844	Intraoperative ear injury	Damage to the ear during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065834	Intraoperative endocrine injury	Damage to the endocrine gland during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065825	Intraoperative gastrointestinal injury	Damage to the digestive tract during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065842	Intraoperative head and neck injury	Damage to the head and neck during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10055298	Intraoperative hemorrhage	Uncontrolled bleeding during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065827	Intraoperative hepatobiliary injury	Damage to the liver during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065829	Intraoperative musculoskeletal injury	Damage to a muscle during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065830	Intraoperative neurological injury	Damage to the nervous system during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065841	Intraoperative ocular injury	Damage to an eye during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065845	Intraoperative renal injury	Damage to the kidney during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065840	Intraoperative reproductive tract injury	Damage to the reproductive organs during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065832	Intraoperative respiratory injury	Damage to the lung during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065846	Intraoperative skin injury	Damage to the skin during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065847	Intraoperative splenic injury	Damage to the spleen during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065828	Intraoperative urinary injury	Damage to the urinary tract during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065848	Intraoperative venous injury	Damage to a vein (a blood vessel that carries blood to the heart) during surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065803	Kidney anastomotic leak	Leakage from the kidneys due to breakdown of a anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065891	Large intestinal anastomotic leak	Leakage from the large bowel due to breakdown of a anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10050457	Pancreatic anastomotic leak	Leakage from the pancreas due to breakdown of a anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065705	Pharyngeal anastomotic leak	Leakage from the pharynx (throat) due to breakdown of a anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10055322	Postoperative hemorrhage	Bleeding after surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10056745	Postoperative thoracic procedure complication	Problem that occurs in the chest cavity as a result of surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065745	Prolapse of intestinal stoma	Bulge of the ostomy site (a surgically created opening in the digestive tract for the discharge of body wastes) above the surface of the belly
Injury, poisoning and procedural complications	10065822	Prolapse of urostomy	Bulge of the stoma (artificial opening) in the urinary system
Injury, poisoning and procedural complications	10037767	Radiation recall reaction (dermatologic)	Inflammation (swelling and redness) of the skin caused by drugs after radiation therapy
Injury, poisoning and procedural complications	10065894	Rectal anastomotic leak	Leakage from the rectum due to breakdown of a anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10040102	Seroma	Pocket of clear fluid that sometimes develops in the body after surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10065892	Small intestinal anastomotic leak	Leakage from the small bowel due to breakdown of a anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065897	Spermatic cord anastomotic leak	Leakage from the spermatic cord (the cord-like structure in males that run from the abdomen down to each testicle) due to breakdown of a anastomosis (surgical connection between two body structures)

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Injury, poisoning and procedural complications	10041569	Spinal fracture	Broken bone in the spinal column
Injury, poisoning and procedural complications	10065898	Stenosis of gastrointestinal stoma	Narrowing of a stoma (a surgically created opening in the digestive tract for the discharge of body wastes) in the digestive tract
Injury, poisoning and procedural complications	10042127	Stomal ulcer	Open sore surrounding a stoma (a surgically created opening in the digestive tract for the discharge of body wastes)
Injury, poisoning and procedural complications	10062548	Tracheal hemorrhage	Bleeding in the trachea (windpipe)
Injury, poisoning and procedural complications	10044291	Tracheal obstruction	Blockage of the trachea (windpipe)
Injury, poisoning and procedural complications	10065749	Tracheostomy site bleeding	bleeding in the site of a surgical procedure to create an opening through the neck into the trachea (windpipe)
Injury, poisoning and procedural complications	10065814	Ureteric anastomotic leak	Leakage from the ureter (a tube that carries urine down from the kidney to the bladder) due to breakdown of an anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065815	Urethral anastomotic leak	Leakage from the urethra (the tube which connects the bladder to the outside of the body) due to breakdown of an anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065882	Urostomy leak	Leakage from urostoma (a stoma [artificial opening] for the urinary system)
Injury, poisoning and procedural complications	10065883	Urostomy obstruction	Blockage from a urostoma (a surgically created opening for the discharge of urine)
Injury, poisoning and procedural complications	10065748	Urostomy site bleeding	Bleeding in an urostoma (a surgically created opening for the discharge of urine)
Injury, poisoning and procedural complications	10065885	Urostomy stenosis	Narrowing of urostoma (a surgically created opening for the discharge of urine)
Injury, poisoning and procedural complications	10065886	Uterine anastomotic leak	Leakage from the uterus (womb) due to breakdown of an anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10046810	Uterine perforation	Hole in the uterus (womb)
Injury, poisoning and procedural complications	10065887	Vaginal anastomotic leak	Leakage from the vagina due to breakdown of an anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10065888	Vas deferens anastomotic leak	Leakage from the vas deferens (the tube connecting the testes with the urethra [the tube which connects the bladder to the outside of the body]) due to breakdown of an anastomosis (surgical connection between two body structures)
Injury, poisoning and procedural complications	10062169	Vascular access complication	Problem that occurs when putting in a catheter or gaining access to a blood vessel
Injury, poisoning and procedural complications	10047228	Venous injury	Damage to a vein (a blood vessel that carries blood low in oxygen content from the body back to the heart)
Injury, poisoning and procedural complications	10053692	Wound complication	Problems at the site of an existing wound
Injury, poisoning and procedural complications	10048031	Wound dehiscence	Premature opening of a wound along surgical stitches after surgery
Injury, poisoning and procedural complications	10048049	Wrist fracture	Broken wrist bone
Investigations	10000636	Activated partial thromboplastin time prolonged	Test that shows a problem in blood clotting
Investigations	10001551	Alanine aminotransferase increased	Increased blood level of a liver enzyme (ALT/SGPT)
Investigations	10001675	Alkaline phosphatase increased	Increased blood level of a liver or bone enzyme (alkaline phosphatase)
Investigations	10003481	Aspartate aminotransferase increased	Increased blood level of a liver enzyme (AST/SGOT)
Investigations	10005332	Blood antidiuretic hormone abnormal	Abnormal level of antidiuretic hormone (a hormone that regulates the body's retention of water)
Investigations	10005364	Blood bilirubin increased	Increased blood level of a liver pigment (bilirubin) often a sign of liver problems
Investigations	10005452	Blood corticotrophin decreased	Decreased blood level of corticotrophin (a hormone produced by the pituitary gland)
Investigations	10005561	Blood gonadotrophin abnormal	Abnormal blood level of gonadotrophin (any hormone that stimulates the gonads [the organs that produce sperm or eggs])
Investigations	10005778	Blood prolactin abnormal	Abnormal blood level of prolactin (a hormone secreted by the pituitary gland that stimulates milk production)
Investigations	10065906	Carbon monoxide diffusing capacity decreased	Decreased ability of the lung to absorb carbon monoxide
Investigations	10007612	Cardiac troponin I increased	Increased blood level of a heart muscle protein (troponin I) indicating damage to the heart muscle
Investigations	10007613	Cardiac troponin T increased	Increased blood level of a heart muscle protein (troponin T) indicating damage to the heart muscle
Investigations	10007839	CD4 lymphocytes decreased	Decreased number of a type of white blood cell (lymphocyte)
Investigations	10008661	Cholesterol high	Increased blood level of cholesterol
Investigations	10011268	CPK increased	Increased blood level of enzyme (creatine phosphokinase) from muscle
Investigations	10011368	Creatinine increased	Increased blood level of creatinine (a substance normally eliminated by the kidneys into the urine)
Investigations	10050528	Ejection fraction decreased	A decrease in the amount of blood pumped (ejected) by the lower chamber (ventricle) of the heart
Investigations	10014383	Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	Abnormal electrical conduction within the heart
Investigations	10016596	Fibrinogen decreased	Decreased level of a blood protein needed for blood clotting
Investigations	10016987	Forced expiratory volume decreased	Decreased volume of air that is exhaled in a specific time period indicative of lung function
Investigations	10056910	GGT increased	Increased blood level of a liver enzyme (GGT)
Investigations	10018748	Growth hormone abnormal	Abnormal level of growth hormone
Investigations	10019150	Haptoglobin decreased	Decrease of a blood protein called haptoglobin which shows that red blood cells are being destroyed
Investigations	10055599	Hemoglobin increased	Decrease of a red blood cell protein (hemoglobin) that carries oxygen in the body
Investigations	10022402	INR increased	Increased INR (measure of the ability of the blood to clot properly) which increases the risk of bleeding
Investigations	10024574	Lipase increased	Increased blood level of fat-digesting enzyme (lipase)

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Investigations	10025256	Lymphocyte count decreased	Decreased number of a type of white blood cell (lymphocyte)
Investigations	10025258	Lymphocyte count increased	Increased number of a type of white blood cell (lymphocyte)
Investigations	10029366	Neutrophil count decreased	Decreased number of a type of white blood cell (neutrophil/granulocyte)
Investigations	10062646	Pancreatic enzymes decreased	Decreased levels of pancreatic enzymes in a biological specimen
Investigations	10035528	Platelet count decreased	Decreased number of a type of blood cell that helps to clot blood (platelet)
Investigations	10040139	Serum amylase increased	Increased blood level of a digestive enzyme (amylase)
Investigations	10059895	Urine output decreased	Abnormally low urine output
Investigations	10047580	Vital capacity abnormal	Abnormal amount of air that is exhaled by following a maximal inhalation
Investigations	10047896	Weight gain	Weight gain
Investigations	10047900	Weight loss	Weight loss
Investigations	10049182	White blood cell decreased	Decrease in the total number of white blood cells (leukocytes)
Metabolism and nutrition disorders	10000486	Acidosis	More acid than normal in the blood
Metabolism and nutrition disorders	10001598	Alcohol intolerance	Unwanted reaction to drinking alcohol, which can include stuffy nose, skin reddening, abnormal heart rhythm, nausea, vomiting, indigestion and headaches
Metabolism and nutrition disorders	10001680	Alkalosis	Less acid than normal in the blood
Metabolism and nutrition disorders	10002646	Anorexia	Loss of appetite
Metabolism and nutrition disorders	10012174	Dehydration	Dehydration (when your body does not have as much water and fluid as it should)
Metabolism and nutrition disorders	10052426	Glucose intolerance	Abnormal control of blood sugar level
Metabolism and nutrition disorders	10020587	Hypercalcemia	Increased blood level of calcium
Metabolism and nutrition disorders	10020639	Hyperglycemia	Increased blood sugar level
Metabolism and nutrition disorders	10020647	Hyperkalemia	Increased blood level of potassium
Metabolism and nutrition disorders	10020670	Hypermagnesemia	Increased blood level of magnesium
Metabolism and nutrition disorders	10020680	Hypernatremia	Increased blood level of sodium
Metabolism and nutrition disorders	10020870	Hypertriglyceridemia	Increased blood level of a form of fat called triglyceride
Metabolism and nutrition disorders	10020907	Hyperuricemia	Increased blood level of uric acid, a waste material from food digestion
Metabolism and nutrition disorders	10020943	Hypoalbuminemia	Decreased levels of a blood protein called albumin
Metabolism and nutrition disorders	10020949	Hypocalcemia	Decreased blood level of calcium
Metabolism and nutrition disorders	10021005	Hypoglycemia	Decreased blood sugar level
Metabolism and nutrition disorders	10021018	Hypokalemia	Decreased blood level of potassium
Metabolism and nutrition disorders	10021028	Hypomagnesemia	Decreased blood level of magnesium
Metabolism and nutrition disorders	10021038	Hyponatremia	Decreased blood level of sodium
Metabolism and nutrition disorders	10021059	Hypophosphatemia	Decreased blood level of phosphate
Metabolism and nutrition disorders	10065973	Iron overload	Increased amount of iron build-up in the body tissue
Metabolism and nutrition disorders	10027433	Metabolism and nutrition disorders - Other, [add AE here]	N/A
Metabolism and nutrition disorders	10029883	Obesity	Overweight by 20% or more of your ideal body weight/height ratio. Also having a high amount of body fat.
Metabolism and nutrition disorders	10045152	Tumor lysis syndrome	Group of signs and symptoms due to rapid breakdown of tumor that can occur after treatment of cancer has started that causes increased levels of blood potassium, uric acid, and phosphate, decreased levels of blood calcium, and kidney failure
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065775	Abdominal soft tissue necrosis	Death of tissue of the belly wall
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10003239	Arthralgia	Joint pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10003246	Arthritis	Inflammation (swelling and redness) in a joint (arthritis)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10066480	Avascular necrosis	Temporary or permanent loss of the blood supply to an area of bone resulting in the death of bone tissue
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10003988	Back pain	Back pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10006002	Bone pain	Bone pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10048677	Buttock pain	Buttock pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10008496	Chest wall pain	Chest wall pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10015688	Exostosis	Non-cancerous overgrowth of new bone on the surface of a bone
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065799	Fibrosis deep connective tissue	Scar or thickening of the layer below the superficial fat and includes muscle and all connective tissue down to bone
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10016750	Flank pain	Pain in the area on the side of the body in the region below the ribs and above the hip
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10062572	Generalized muscle weakness	Muscle weakness of the whole body
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10018761	Growth suppression	Height that is smaller than normal as expected for the age of a person
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065779	Head soft tissue necrosis	Death of soft tissue of the head
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10023215	Joint effusion	Excess fluid in a joint
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10048706	Joint range of motion decreased	Joint stiffness
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065796	Joint range of motion decreased cervical spine	Stiff neck
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065800	Joint range of motion decreased lumbar spine	Stiff lower back
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10023509	Kyphosis	Abnormally increased outward curving of the spine at the level of the ribs that causes a bowing of the back, which leads to a hunchback or slouching posture
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10024842	Lordosis	Abnormally increased inward curve of the lumbar spine (just above the buttocks)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065780	Muscle weakness left-sided	Muscle weakness of the left side of the body

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065776	Muscle weakness lower limb	Muscle weakness of legs
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065794	Muscle weakness right-sided	Muscle weakness of the right side of the body
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065795	Muscle weakness trunk	Muscle weakness of the trunk of the body
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065895	Muscle weakness upper limb	Muscle weakness of arms
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10028395	Musculoskeletal and connective tissue disorder - Other, [add AE here]	N/A
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065783	Musculoskeletal deformity	Deformity of the musculoskeletal system (relating to muscles and the skeleton)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10028411	Myalgia	Muscle pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10028653	Myositis	Inflammation (swelling and redness) of the muscles
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10028836	Neck pain	Neck pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065781	Neck soft tissue necrosis	Death of soft tissue of the neck
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10064658	Osteonecrosis of jaw	Destruction or death of jawbone
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10031282	Osteoporosis	Bone thinning
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10033425	Pain in extremity	Leg and/or arm pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065793	Pelvic soft tissue necrosis	Death of soft tissue of the pelvis (hips)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10039722	Scoliosis	Abnormal side-to-side curvature of the spine
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065777	Soft tissue necrosis lower limb	Death of soft tissue of the legs
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065778	Soft tissue necrosis upper limb	Death of soft tissue of the arms
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065798	Superficial soft tissue fibrosis	Degeneration of the superficial soft tissue
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10044684	Trismus	Difficulty or limitation in ability to open mouth
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10065738	Unequal limb length	Difference between the lengths of the arms and/or legs
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10048293	Leukemia secondary to oncology chemotherapy	A blood disease (leukemia) caused by chemotherapy
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10028533	Myelodysplastic syndrome	Decreased production of blood cells by the bone marrow
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10029104	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Other, [add AE here]	N/A
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10049737	Treatment related secondary malignancy	Development of a new cancer resulting from treatment of an earlier cancer
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10045158	Tumor pain	Pain in the area of the tumor
Nervous system disorders	10053662	Abducens nerve disorder	Abnormal function of the nerve responsible for moving the eye to the side
Nervous system disorders	10060929	Accessory nerve disorder	Abnormal function of the nerve responsible for movement of the shoulders and turning of the head
Nervous system disorders	10000521	Acoustic nerve disorder NOS	Abnormal function of the nerve responsible for hearing and balance
Nervous system disorders	10001540	Akathisia	Uncomfortable feeling of inner restlessness and a compelling need to be in constant motion
Nervous system disorders	10001949	Amnesia	Memory loss
Nervous system disorders	10002953	Aphonia	Inability to speak
Nervous system disorders	10003074	Arachnoiditis	Inflammation (swelling and redness) of the arachnoid membrane (one of the membranes that surround and protect the nerves of the central nervous system, including the brain and spinal cord)
Nervous system disorders	10003591	Ataxia	Loss of muscle coordination; awkward, uncoordinated walking; unsteadiness when walking
Nervous system disorders	10065417	Brachial plexopathy	Decreased movement or sensation in the arm due to nerve problem
Nervous system disorders	10065784	Central nervous system necrosis	Destruction or death of tissue of the brain and/or spinal cord
Nervous system disorders	10008164	Cerebrospinal fluid leakage	Leak of cerebrospinal fluid (fluid that surrounds the brain and spinal cord)
Nervous system disorders	10009845	Cognitive disturbance	Major change in thinking patterns
Nervous system disorders	10010250	Concentration impairment	Decreased ability to concentrate
Nervous system disorders	10012373	Depressed level of consciousness	Sleepiness
Nervous system disorders	10013573	Dizziness	Dizziness (or sensation of lightheadedness, unsteadiness, or giddiness)
Nervous system disorders	10013887	Dysarthria	Slow and slurred speech resulting from a lack of control of the muscles used in speech
Nervous system disorders	10062872	Dysesthesia	Abnormal unpleasant sensation
Nervous system disorders	10013911	Dysgeusia	Taste changes
Nervous system disorders	10013951	Dysphasia	Speech problems
Nervous system disorders	10014217	Edema cerebral	Swelling in the brain
Nervous system disorders	10014625	Encephalopathy	Abnormal brain function
Nervous system disorders	10015832	Extrapyramidal disorder	Restless, repetitive, or involuntary movements and rapid speech
Nervous system disorders	10051272	Facial muscle weakness	Weakness of facial muscles
Nervous system disorders	10061457	Facial nerve disorder	Abnormal function of the nerve that controls facial expression
Nervous system disorders	10061185	Glossopharyngeal nerve disorder	Abnormal function of the nerve responsible for swallowing and taste
Nervous system disorders	10019211	Headache	Headache or head pain
Nervous system disorders	10020508	Hydrocephalus	Excess fluid in brain
Nervous system disorders	10020765	Hypersomnia	Excessive sleepiness during the daytime

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Nervous system disorders	10061212	Hypoglossal nerve disorder	Abnormal function of the nerve that is responsible for movement of the tongue
Nervous system disorders	10022763	Intracranial hemorrhage	Bleeding in the brain
Nervous system disorders	10023030	Ischemia cerebrovascular	Stroke caused by decreased blood flow to the brain
Nervous system disorders	10065836	IVth nerve disorder	Abnormal function of the nerve that is responsible for eyelid movement
Nervous system disorders	10024264	Lethargy	Abnormal drowsiness or sluggishness, an unusual lack of energy
Nervous system disorders	10024382	Leukoencephalopathy	Progressive necrosis (tissue death) of a part (the white matter) of the brain without inflammation (swelling and redness)
Nervous system disorders	10027175	Memory impairment	Trouble with memory
Nervous system disorders	10027198	Meningismus	Condition resulting in stiff neck, sensitivity to light, and headache caused by inflammation (swelling and redness) of the linings of the brain
Nervous system disorders	10028041	Movements involuntary	Involuntary movements
Nervous system disorders	10028524	Myelitis	Inflammation (swelling and redness) of the spinal cor
Nervous system disorders	10029205	Nervous system disorders - Other, [add AE here]	N/A
Nervous system disorders	10029223	Neuralgia	Nerve pain
Nervous system disorders	10029864	Nystagmus	Rapid, jerky involuntary movements of the eye
Nervous system disorders	10053661	Oculomotor nerve disorder	Abnormal function of the nerve that is responsible for eyelid movement and for controlling the size of the pupil
Nervous system disorders	10056388	Olfactory nerve disorder	Abnormal function of the nerve responsible for smel
Nervous system disorders	10033987	Paresthesia	Commonly known as "pins and needles," where part of the body (typically a foot or hand) begins to tingle and becomes numb, or "falls asleep"
Nervous system disorders	10034580	Peripheral motor neuropathy	Weakness or paralysis (loss of muscle function) caused by damage to peripheral nerves (those nerves outside of brain and spinal cord)
Nervous system disorders	10034620	Peripheral sensory neuropathy	Inflammation (swelling and redness) or degeneration of the peripheral nerves (those nerves outside of brain and spinal cord) causing numbness, tingling, burning
Nervous system disorders	10056238	Phantom pain	Pain in a limb or organ that has been amputated
Nervous system disorders	10036653	Presyncope	Episode of near-fainting which may include lightheadedness dizziness, severe weakness, blurred vision, which may come before a fainting episode
Nervous system disorders	10063636	Pyramidal tract syndrome	Abnormal function of nerves in the brain and spine which contro muscles of voluntary movement
Nervous system disorders	10061928	Radiculitis	Inflammation (swelling and redness) involving a nerve root (the initial segment of a nerve leaving the central nervous system)
Nervous system disorders	10038130	Recurrent laryngeal nerve palsy	Paralysis (loss of muscle function) of the recurrent laryngeal nerve (a branch of a nerve that supplies the heart, trachea (windpipe) and esophagus (gullet or the tube that goes from mouth to stomach through which food passes)
Nervous system disorders	10063761	Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome	Abnormal changes in the brain that can cause a collection of symptoms including headache, confusion, seizures, and vision loss associated with MRI imaging findings (RPLS)
Nervous system disorders	10039906	Seizure	Convulsion or seizure
Nervous system disorders	10040747	Sinus pain	Pain in the sinuses
Nervous system disorders	10041349	Somnolence	Sleepiness, the state of feeling drowsy, ready to fall aslee
Nervous system disorders	10041416	Spasticity	Continual tightening and contraction of certain muscles resulting in problems walking and talking
Nervous system disorders	10042244	Stroke	Stoppage of blood flow to your brain
Nervous system disorders	10042772	Syncope	Fainting
Nervous system disorders	10044391	Transient ischemic attacks	Stroke that comes and goes quickly (a mini stroke) with no lasting effects. They can be a warning of future stroke.
Nervous system disorders	10044565	Tremor	Uncontrolled trembling or shaking movements in one or more parts of your body
Nervous system disorders	10060890	Trigeminal nerve disorder	Abnormal function of the nerve responsible for feeling in the face and control of the muscles for chewing
Nervous system disorders	10061403	Vagus nerve disorder	Abnormal function of the nerve that serves the gut, heart, and voice box
Nervous system disorders	10047166	Vasovagal reaction	Sudden drop in blood pressure that may cause faintin
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	10016479	Fetal death	Death of fetus before delivery
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	10054746	Fetal growth retardation	Inhibition of fetal growth resulting in the inability of the fetus to achieve its potential weight
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	10036585	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions - Other, [add AE here]	N/A
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	10036595	Premature delivery	Birth before the 9th month of pregnancy (the normal length of pregnancy)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	10045542	Unintended pregnancy	Unexpected pregnancy
Psychiatric disorders	10001497	Agitation	Agitation or restlessness
Psychiatric disorders	10002652	Anorgasmia	Inability to achieve orgasm (climax)
Psychiatric disorders	10002855	Anxiety	Anxiety, feelings of dread or dange
Psychiatric disorders	10010300	Confusion	Confusion
Psychiatric disorders	10057066	Delayed orgasm	Delay in orgasm (climax)
Psychiatric disorders	10012218	Delirium	Sudden severe confusion and rapid changes in brain function tha occur with physical or mental illness
Psychiatric disorders	10012260	Delusions	Beliefs which persist despite clear evidence that they are actually false
Psychiatric disorders	10012378	Depression	Feelings of sadness, worthlessness, thoughts of suicide or death (depression)
Psychiatric disorders	10015533	Euphoria	Exaggerated feeling of well being
Psychiatric disorders	10019077	Hallucinations	Seeing or sensing things that aren't there while a person is awake and conscious (such as hearing voices)
Psychiatric disorders	10022437	Insomnia	Difficulty sleeping or falling asleep
Psychiatric disorders	10024419	Libido decreased	Decreased sexual desire
Psychiatric disorders	10024421	Libido increased	Increased sexual desire
Psychiatric disorders	10026749	Mania	Extremely elevated mood, energy, unusual thought patterns, and sometimes psychosis (mental state often described as involving a "loss of contact with reality")

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Psychiatric disorders	10034719	Personality change	Noticable changes in a persons personality, behavior, and thinking
Psychiatric disorders	10037175	Psychiatric disorders - Other, [add AE here]	N/A
Psychiatric disorders	10037234	Psychosis	Mental illness often described as involving a "loss of contact with reality" which can be associated with bipolar disorder (manic-depressive) or brain tumor
Psychiatric disorders	10038743	Restlessness	Inability to sit still, relax, or rest
Psychiatric disorders	10042458	Suicidal ideation	Thoughts of taking ones own life
Psychiatric disorders	10042464	Suicide attempt	Trying to takes ones own life
Renal and urinary disorders	10069339	Acute kidney injury	Sudden decrease of kidney function
Renal and urinary disorders	10063575	Bladder perforation	Hole in the bladder
Renal and urinary disorders	10048994	Bladder spasm	Sudden and involuntary contraction of the bladde
Renal and urinary disorders	10064848	Chronic kidney disease	Gradual (and usually permanent) loss of kidney functio
Renal and urinary disorders	10063057	Cystitis noninfective	Inflammation (swelling and redness) of the bladder not due to urinary tract infection
Renal and urinary disorders	10019450	Hematuria	Blood in the urine
Renal and urinary disorders	10019489	Hemoglobinuria	Presence of free hemoglobin (the blood protein that carries oxygen) in the urine
Renal and urinary disorders	10037032	Proteinuria	More protein leaking into the urine than usual, often a sign of kidney disease
Renal and urinary disorders	10038359	Renal and urinary disorders - Other, [add AE here]	N/A
Renal and urinary disorders	10038385	Renal calculi	Formation of crystals in the kidney. Also known as kidney stones.
Renal and urinary disorders	10038419	Renal colic	Type of short and frequent severe pain in the flank (side
Renal and urinary disorders	10038463	Renal hemorrhage	Bleeding in the kidney
Renal and urinary disorders	10065368	Urinary fistula	Abnormal hole between part of the urinary system and another organ or tissue
Renal and urinary disorders	10046539	Urinary frequency	Need to urinate often
Renal and urinary disorders	10046543	Urinary incontinence	Inability to control the flow of urine from the bladde
Renal and urinary disorders	10046555	Urinary retention	Difficulty emptying the bladde
Renal and urinary disorders	10061574	Urinary tract obstruction	Blockage of the normal flow of contents of the urinary trac
Renal and urinary disorders	10062225	Urinary tract pain	Pain of the urinary trac
Renal and urinary disorders	10046593	Urinary urgency	Increased need to urinate
Renal and urinary disorders	10046628	Urine discoloration	Change in color of the urine
Reproductive system and breast disorders	10003883	Azoospermia	Complete absence of sperm in semen
Reproductive system and breast disorders	10006179	Breast atrophy	Underdevelopment of the breast
Reproductive system and breast disorders	10006298	Breast pain	Breast pain
Reproductive system and breast disorders	10013934	Dysmenorrhea	Severe abdominal cramps duing a women's period
Reproductive system and breast disorders	10013941	Dyspareunia	Painful sexual intercourse
Reproductive system and breast disorders	10014326	Ejaculation disorder	Problems related to ejaculation
Reproductive system and breast disorders	10061461	Erectile dysfunct	Impotence or the inability to have or maintain an erection during sexual intercourse
Reproductive system and breast disorders	10065789	Fallopian tube obstruction	Blockage of Fallopian tube (tube between ovary to uterus [womb])
Reproductive system and breast disorders	10065791	Fallopian tube stenosis	Narrowing of Fallopian tube (tube between ovary to uterus [womb])
Reproductive system and breast disorders	10061149	Female genital tract fistula	Hole between a female reproductive organ and another organ
Reproductive system and breast disorders	10054382	Feminization acquired	Development of female physical characteristics in males
Reproductive system and breast disorders	10018146	Genital edema	Swelling in the genitals
Reproductive system and breast disorders	10018801	Gynecomastia	Enlarged breasts in males
Reproductive system and breast disorders	10060602	Hematosalpinx	Presence of blood in a fallopian tube (tube between ovary to uterus [womb])
Reproductive system and breast disorders	10022992	Irregular menstruation	Irregular menstrual periods
Reproductive system and breast disorders	10061261	Lactation disorder	Change in ability to produce breast milk
Reproductive system and breast disorders	10027313	Menorrhagia	Abnormally heavy bleeding during a women's period
Reproductive system and breast disorders	10065823	Nipple deformity	Deformed nipple
Reproductive system and breast disorders	10030300	Oligospermia	Decreased number of sperm in semen
Reproductive system and breast disorders	10065763	Ovarian hemorrhage	Bleeding in the ovary
Reproductive system and breast disorders	10033279	Ovarian rupture	Tearing or disruption of the ovarian tissue
Reproductive system and breast disorders	10033314	Ovulation pain	Pain on one side of the abdomen (belly) around the time of ovulation
Reproductive system and breast disorders	10064026	Pelvic floor muscle weakness	Weakness in the "pelvic floor" (the group of muscles that form a sling or hammock across the opening of a woman's pelvis)
Reproductive system and breast disorders	10034263	Pelvic pain	Pain in the pelvic area
Reproductive system and breast disorders	10034310	Penile pain	Pain in the penis
Reproductive system and breast disorders	10061339	Perineal pain	Pain in the perineum (the area between the anus and the rear par of the external genitalia)

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Reproductive system and breast disorders	10036601	Premature menopause	Menopause before the age of 40
Reproductive system and breast disorders	10055325	Prostatic hemorrhage	Bleeding in the prostate
Reproductive system and breast disorders	10055026	Prostatic obstruction	Blockage of the prostate
Reproductive system and breast disorders	10036968	Prostatic pain	Pain in the prostate
Reproductive system and breast disorders	10039757	Scrotal pain	Pain of the scrotum or its contents (testes)
Reproductive system and breast disorders	10065762	Spermatic cord hemorrhage	Bleeding in the spermatic cord (a structure resembling a cord that suspends the testis within the scrotum and contains the vas deferens [the tube that carries sperm] and other vessels and nerves)
Reproductive system and breast disorders	10065805	Spermatic cord obstruction	Blockage of the spermatic cord (a structure resembling a cord that suspends the testis within the scrotum and contains the vas deferens [the tube that carries sperm] and other vessels and nerves)
Reproductive system and breast disorders	10043306	Testicular disorder	Abnormality of the testis
Reproductive system and breast disorders	10055347	Testicular hemorrhage	Bleeding in the testis
Reproductive system and breast disorders	10043345	Testicular pain	Pain in the testis
Reproductive system and breast disorders	10065811	Uterine fistula	Hole between uterus (womb) and another organ
Reproductive system and breast disorders	10046789	Uterine hemorrhage	Bleeding in the uterus (womb)
Reproductive system and breast disorders	10065928	Uterine obstruction	Blockage of uterus (womb)
Reproductive system and breast disorders	10046809	Uterine pain	Pain in the uterus (womb)
Reproductive system and breast disorders	10046901	Vaginal discharge	Secretion from the vagina
Reproductive system and breast disorders	10046904	Vaginal dryness	Vaginal dryness causing itching and/or burning sensation
Reproductive system and breast disorders	10065813	Vaginal fistula	Abnormal hole between the vagina and another organ or tissue
Reproductive system and breast disorders	10046912	Vaginal hemorrhage	Bleeding in the vagina
Reproductive system and breast disorders	10046916	Vaginal inflammation	Inflammation (swelling and redness) of the vagina
Reproductive system and breast disorders	10065817	Vaginal obstruction	Blockage of the vagina
Reproductive system and breast disorders	10046937	Vaginal pain	Pain in the vagina
Reproductive system and breast disorders	10065818	Vaginal perforation	Hole in the vaginal wall
Reproductive system and breast disorders	10053496	Vaginal stricture	Narrowing of a tube or passage in the vagina
Reproductive system and breast disorders	10046947	Vaginismus	Involuntary spasms of the pelvic floor muscles (the group of muscles that form a sling or hammock across the opening of a woman's pelvis) resulting in tightness of the vaginal wall during penetration such as during sexual intercourse
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10001409	Adult respiratory distress syndrome	Severe potentially life-threatening damage to the lungs which can lead to fluid in the lungs
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10001723	Allergic rhinitis	Stuffy or runny nose, sneezing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10002972	Apnea	Stopping of breathing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10003504	Aspiration	Breathing in of solids or liquids into the lungs
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10003598	Atelectasis	Partial lung collapse
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10006437	Bronchial fistula	Hole between the bronchus (an air tube from the windpipe to the lungs) and another organ
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10006440	Bronchial obstruction	Blockage of the bronchus (an air tube from the windpipe to the lungs)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10063524	Bronchial stricture	Narrowing of the bronchus (an air tube from the windpipe to the lungs)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10053481	Bronchopleural fistula	Abnormal hole between the lower breathing tube and the body cavity that surrounds the lungs
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065746	Bronchopulmonary hemorrhage	Bleeding from the lungs
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10006482	Bronchospasm	Sudden constriction of the small airways of the lung that can cause wheezing and shortness of breath
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10051228	Chylothorax	Type of pleural effusion (excess fluid in the pleural cavity [(the body cavity that surrounds the lungs)])
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10011224	Cough	Cough
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10013963	Dyspnea	Shortness of breath
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10015090	Epistaxis	Nose bleed
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10020039	Hiccups	Hiccups
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10020201	Hoarseness	Hoarseness
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10021143	Hypoxia	Decrease in the oxygen supply to a tissue
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10023838	Laryngeal edema	Swelling of the voice box

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065786	Laryngeal fistula	Hole between the voice box and another organ
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065759	Laryngeal hemorrhage	Bleeding in the voice box
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065735	Laryngeal inflammation	Swelling and redness involving the voice box
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065880	Laryngeal mucositis	Irritation or sores in the lining of the voice box
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10059639	Laryngeal obstruction	Blockage of or in the voice box
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10023862	Laryngeal stenosis	Narrowing of the voice box
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10062667	Laryngopharyngeal dysesthesia	Uncomfortable feeling of tightness of of choking in the throat
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10023891	Laryngospasm	Uncontrolled contractions of the muscles of the vocal cords
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10056356	Mediastinal hemorrhage	Bleeding in the central area of the chest
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10028735	Nasal congestion	Stuffy nose
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10034825	Pharyngeal fistula	Hole between the throat and another organ
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10055315	Pharyngeal hemorrhage	Bleeding in the throat
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065881	Pharyngeal mucositis	Irritation or sores in the lining of the throat
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065706	Pharyngeal necrosis	Death of tissue in the throat
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10050028	Pharyngeal stenosis	Narrowing of the throat
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10034844	Pharyngolaryngeal pain	Throat pain
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10035598	Pleural effusion	Build up of a large amount of fluid between the layers of tissue that line the lungs and chest cavity
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10055319	Pleural hemorrhage	Bleeding in the lining of the chest cavity and/or lungs
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10035623	Pleuritic pain	Pain in the lining of the chest cavity and/or lungs
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10035742	Pneumonitis	Inflammation of the lungs that may cause difficulty breathing and can be life-threatening
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10035759	Pneumothorax	Accumulation of air in the pleural cavity (the space that surrounds the lungs) causing the lung to collapse
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10036402	Postnasal drip	Excess fluid dripping in the back of the throat and/or the nose
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10036790	Productive cough	Cough that brings up mucus (phlegm)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10037375	Pulmonary edema	Abnormal build up of fluid in the lungs
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10037383	Pulmonary fibrosis	Scarring of the lungs that can cause shortness of breath and interfere with breathing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065873	Pulmonary fistula	Hole between the lungs and some other organ
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10037400	Pulmonary hypertension	High blood pressure of the blood vessels in the lungs
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10038695	Respiratory failure	Failure of the lungs (respiratory system) to perform it's function of taking in oxygen and giving off carbon dioxide
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10038738	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Other, [add AE here]	N/A
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10038921	Retinoic acid syndrome	A collection of symptoms including fever, difficulty breathing, chest pain, fluid in the lung (seen on chest X-ray), fluid around the lungs and heart, and lack of oxygen first seen in patients receiving the drug retinoic acid
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10062244	Sinus disorder	Problem of the sinuses
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10040975	Sleep apnea	Stoppage of breathing for short periods while sleeping
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10041232	Sneezing	Sneezing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10041367	Sore throat	Sore throat
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10042241	Stridor	Abnormal, high-pitched, musical breathing sound caused by a blockage in the throat or voice box
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065787	Tracheal fistula	Hole between the windpipe and another organ
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10065900	Tracheal mucositis	Irritation or sores in the lining of the windpipe
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10050816	Tracheal stenosis	Narrowing of the windpipe
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10047681	Voice alteration	Voice change
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10047924	Wheezing	High-pitched whistling sound during breathing caused narrowing of the breathing tubes
Skin and subcutaneous tissue disorders	10001760	Alopecia	Hair loss
Skin and subcutaneous tissue disorders	10005901	Body odor	Body odor
Skin and subcutaneous tissue disorders	10006556	Bullous dermatitis	Skin condition with fluid-filled blister
Skin and subcutaneous tissue disorders	10013786	Dry skin	Dry skin
Skin and subcutaneous tissue disorders	10015218	Erythema multiforme	Severe reaction of the skin and gut lining that may include rash and shedding or death of tissue
Skin and subcutaneous tissue disorders	10015277	Erythroderma	Generalized reddening and flaking of most of the skin of the body
Skin and subcutaneous tissue disorders	10016241	Fat atrophy	Shrinking of body fa
Skin and subcutaneous tissue disorders	10020112	Hirsutism	Excess body hair in women where normally not present (such as beard, moustache, chest, or stomach hair)

CTCAE v4.0 SOC	MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 Term	Lay Term
Skin and subcutaneous tissue disorders	10020642	Hyperhidrosis	Excess sweating
Skin and subcutaneous tissue disorders	10020864	Hypertrichosis	Hair density or length beyond the accepted limits of normal for a particular age, race, or sex (may be generalized or localized)
Skin and subcutaneous tissue disorders	10021013	Hypohidrosis	Reduced sweating
Skin and subcutaneous tissue disorders	10062315	Lipohypertrophy	Accumulation of fat under the skin
Skin and subcutaneous tissue disorders	10028691	Nail discoloration	Change in finger or toenail color
Skin and subcutaneous tissue disorders	10049281	Nail loss	Loss of some or all of the finger or toenails
Skin and subcutaneous tissue disorders	10062283	Nail ridging	Appearance of vertical or horizontal ridges on the finger or toenails
Skin and subcutaneous tissue disorders	10033474	Pain of skin	Pain of the skin
Skin and subcutaneous tissue disorders	10054524	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	Swelling and redness of the skin on the palms of the hands and soles of the feet
Skin and subcutaneous tissue disorders	10054541	Periorbital edema	Swelling in or around the eyelid
Skin and subcutaneous tissue disorders	10034966	Photosensitivity	Increased skin sensitivity to sunlight
Skin and subcutaneous tissue disorders	10037087	Pruritus	Itching
Skin and subcutaneous tissue disorders	10037549	Purpura	Area of bleeding within the skin causing a reddish purple discoloration
Skin and subcutaneous tissue disorders	10037847	Rash acneiform	Acne
Skin and subcutaneous tissue disorders	10037868	Rash maculo-papular	Skin rash with the presence of macules (flat discolored area) and papules (raised bump)
Skin and subcutaneous tissue disorders	10049120	Scalp pain	Pain in the scalp
Skin and subcutaneous tissue disorders	10040785	Skin and subcutaneous tissue disorders - Other, [add AE here]	N/A
Skin and subcutaneous tissue disorders	10040799	Skin atrophy	Thinning of the skin
Skin and subcutaneous tissue disorders	10040865	Skin hyperpigmentation	Darkening of the skin
Skin and subcutaneous tissue disorders	10040868	Skin hypopigmentation	Lightening of the skin
Skin and subcutaneous tissue disorders	10051837	Skin induration	Hardening of an area of skin
Skin and subcutaneous tissue disorders	10040947	Skin ulceration	Sore or destruction of skin
Skin and subcutaneous tissue disorders	10042033	Stevens-Johnson syndrome	Potentially life-threatening condition affecting less than 10% of the skin in which cell death causes the epidermis (outer layer) to separate from the dermis (middle layer)
Skin and subcutaneous tissue disorders	10043189	Telangiectasia	"Spider veins" (enlarged blood vessels near the skin surface)
Skin and subcutaneous tissue disorders	10044223	Toxic epidermal necrolysis	Life-threatening condition affecting greater than 30% of the skin in which cell death causes the epidermis (outer layer) to separate from the dermis (middle layer)
Skin and subcutaneous tissue disorders	10046735	Urticaria	Hives
Social circumstances	10027308	Menopause	Permanent stopping of a woman's period (usually defined as a time greater than 12 months) after 45 years-of-age
Social circumstances	10041244	Social circumstances - Other, [add AE here]	N/A
Surgical and medical procedures	10042613	Surgical and medical procedures - Other, [add AE here]	N/A
Vascular disorders	10007196	Capillary leak syndrome	Increase in the number and size of the pores in the capillaries (small blood vessels) which causes leakage of fluid from the blood to the tissue spaces, resulting in dangerously low blood pressure, swelling and multiple organ failure
Vascular disorders	10016825	Flushing	Sudden reddening of the face and/or neck
Vascular disorders	10019428	Hematoma	Collection of blood in tissue (bruise)
Vascular disorders	10020407	Hot flashes	Hot flashes
Vascular disorders	10020772	Hypertension	High blood pressure
Vascular disorders	10021097	Hypotension	Low blood pressure
Vascular disorders	10065773	Lymph leakage	Leakage of the clear fluid (lymph) that travels through the lymphatic vessels and carries cells that help fight infections and other diseases
Vascular disorders	10025233	Lymphedema	Swelling of tissues due to excessive collection of lymph (the clear fluid that is collected from tissues throughout the body) due to a blockage in the lymphatic vessels
Vascular disorders	10048642	Lymphocele	Mass surrounded by an abnormal sac that contains lymph (the clear fluid that is collected from tissues throughout the body)
Vascular disorders	10034578	Peripheral ischemia	Poor blood supply to extremities (arms and/or legs)
Vascular disorders	10034879	Phlebitis	Inflammation (swelling and redness) of a vein; blood clot
Vascular disorders	10042554	Superficial thrombophlebitis	Blood clot in a vein near the surface of the skin in the extremities (arms and/or legs)
Vascular disorders	10042569	Superior vena cava syndrome	Blockage of blood flow in the superior vena cava (the large vein that carries blood from the upper body to the heart)
Vascular disorders	10043565	Thromboembolic event	Formation of a blood clot that plugs the blood vessel; blood clots may break loose and travel to another place, such as the lung
Vascular disorders	10047065	Vascular disorders - Other, [add AE here]	N/A
Vascular disorders	10047115	Vasculitis	Inflammation (swelling and redness) of the blood vessel
Vascular disorders	10054692	Visceral arterial ischemia	Blockage or narrowing of a visceral artery (a blood vessel that carries blood from the heart) located in an internal organ

Annexe 2 : classification internationale des hémopathies malignes de l'OMS (2016)

Mature B-cell neoplasms
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Monoclonal B-cell lymphocytosis*
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma Hairy cell leukemia-variant
Lymphoplasmacytic lymphoma Waldenström macroglobulinemia
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM*
μ heavy-chain disease
γ heavy-chain disease
α heavy-chain disease
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A*
Plasma cell myeloma
Solitary plasmacytoma of bone
Extrasosseous plasmacytoma
Monoclonal immunoglobulin deposition diseases*
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Nodal marginal zone lymphoma Pediatric nodal marginal zone lymphoma
Follicular lymphoma In situ follicular neoplasia* Duodenal-type follicular lymphoma*
Pediatric-type follicular lymphoma*
Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement*
Primary cutaneous follicle center lymphoma
Mantle cell lymphoma In situ mantle cell neoplasia*
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS Germinal center B-cell type* Activated B-cell type*
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)
Primary cutaneous DLBCL, leg type
EBV+ DLBCL, NOS*
EBV+ mucocutaneous ulcer*
DLBCL associated with chronic inflammation

Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
ALK+ large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary effusion lymphoma
HHV8+ DLBCL, NOS*
Burkitt lymphoma
Burkitt-like lymphoma with 11q aberration*
High-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements*
High-grade B-cell lymphoma, NOS*
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma
Mature T and NK neoplasms
T-cell prolymphocytic leukemia
T-cell large granular lymphocytic leukemia
Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
Aggressive NK-cell leukemia
Systemic EBV+ T-cell lymphoma of childhood*
Hydroa vacciniforme–like lymphoproliferative disorder*
Adult T-cell leukemia/lymphoma
Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type
Enteropathy-associated T-cell lymphoma
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*
Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract*
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders Lymphomatoid papulosis Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma
Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma*
Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*
Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Follicular T-cell lymphoma*
Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK+
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK–*
Breast implant–associated anaplastic large-cell lymphoma*
Hodgkin lymphoma
Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma

Classical Hodgkin lymphoma Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma
--

Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)
--

Plasmacytic hyperplasia PTLD

Annexe 3 : Les agents inhibiteurs de PD1 pour la restauration de la réponse immunitaire antitumorale [130].

Cible	Médicament	Indications homologuées
CTLA-4	Ipilimumab Yervoy™ une perfusion toutes les 3 semaines - 4 au total	Mélanome avancé (non résecable ou métastatique), monothérapie ou en association avec le nivolumab - une perfusion toutes les trois semaines - 4 au total Cancer du rein avancé de pronostic intermédiaire/défavorable, association avec le nivolumab en première ligne
PD-1	Nivolumab Optivo™ M Une perfusion toutes les 2 semaines	Mélanome <ul style="list-style-type: none"> • Monothérapie ou en association à l'ipilimumab : mélanome avancé (non résecable ou métastatique) • Mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète Cancer bronchique non à petites cellules localement en monothérapie (seconde ligne) Cancer du rein <ul style="list-style-type: none"> • Monothérapie : stade avancé après un traitement antérieur • En association à l'ipilimumab : première ligne cancer avancé de pronostic intermédiaire/défavorable Lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue et un traitement par brentuximab vedotin (monothérapie) Cancer épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique, en progression (seconde ligne - monothérapie) Carcinome urothélial localement avancé non résecable ou métastatique seconde ligne - monothérapie) Cancer épidermoïde de l'oesophage
	Pembrolizumab Ketruda™ Une perfusion toutes les 3 semaines	Mélanome avancé (non résecable ou métastatique) en monothérapie Cancer bronchique non à petites cellules <ul style="list-style-type: none"> • Première ligne : métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale $\geq 50\%$, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK (monothérapie); en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine si métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. • $\geq 2^{\circ}$ ligne : localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS $\geq 50\%$, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée (monothérapie) Lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin, ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par Brentuximab (monothérapie) Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine; ou inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné ≥ 10 (monothérapie)

		Carcinome hépatocellulaire en monothérapie après échec d'un traitement par le sorafénib
	Cemiplimab Liptayo™	Carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé chez des patients non-candidats à une chirurgie ou à une radiothérapie à visée curative Carcinome basocellulaire Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules en monothérapie en première ligne
ePD-L1	Atezolizumab Tecentriq™ Une perfusion toutes les 3 semaines	Cancer du sein avancé Carcinome urothélial (vessie) localement avancé ou métastatique (monothérapie) après une chimiothérapie antérieure à base de platine, ou considérés inéligibles au cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 5\%$ (monothérapie) Cancer bronchique non à petites cellules <ul style="list-style-type: none"> • Localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR ou réarrangement du gène <i>ALK</i> doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant (monothérapie) • De de stade étendu en 1ère ligne chez les patients adultes présentant un ECOG de 0 ou 1 en association au carboplatine et à l'étoposide
	Durvalumab Imfinzi™ Une perfusion toutes les 2 semaines	Cancer du poumon non à petites cellules, stade III non opérable, ECOG 0 ou 1, dont la maladie n'a pas progressé après chimio-radiothérapie concomitante à base de platine (monothérapie) et positif pour PDL1
	Avelumab Bavencio™ Une perfusion toutes les 2 semaines	Carcinome de Merkel métastatique, dont la maladie a progressé après avoir reçu au moins une ligne de chimiothérapie antérieure (monothérapie) Cancer de la vessie



FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : RAKOTOARY

Prénom : Tatamo Ravaka

Né(e) le 19 mars 1997 à Antananarivo (Madagascar)

TITRE DE LA THESE :

Les anticorps bispécifiques dans l'immunothérapie anticancéreuse
Quelles sont les promesses des anticorps bispécifiques dans l'immunothérapie anticancéreuse et quels sont les résultats obtenus lors des essais cliniques ?

Date et lieu de soutenance : Strasbourg le 24 novembre 2023

N° d'ordre : _____

RESUME

Les anticorps bispécifiques sont des traitements en plein essor dans l'immunothérapie anticancéreuse. Ils se catégorisent en 3 classes : les anticorps engageant des cellules cytotoxiques (LT ou NK), les immunomodulateurs dirigés contre les tumeurs et les immunomodulateurs doubles. La plupart de ces anticorps ont été conçus pour se positionner dans la prise en charge de stades ou de types de cancers encore difficilement curables, avec la promesse de pallier les limitations des traitements actuels. La revue des résultats d'études cliniques portant sur différents anticorps issus de ces 3 classes, nous permet de conclure que, globalement, leur profil de sécurité est prédictible et gérable, et que ces anticorps présentent déjà des prémices d'une efficacité antitumorale qui pourrait être bénéfique pour les patients cancéreux.

MOTS CLES :

Immunothérapie anticancéreuse | Anticorps bispécifiques | Etudes cliniques | blinatumomab | cevostamab | mosunetuzumab | glofitamab | PRS-343 | AFM13 | tobemstomig

Nom du Directeur de Thèse : Pr. Pauline Soulas-Sprauel