Institut de Cancérologie de l'Ouest

unicancer PAYS DE LA LOIRE

TOXICITÉS OPHTALMOLOGIQUES DES ADC

DR ROLLOT AUDREY

MÉDECIN UNITÉ DE DÉVELOPPEMENT DE THÉRAPEUTIQUES PRÉCOCES

INSTITUT DE CANCÉROLOGIE DE L'OUEST

SAINT HERBLAIN



UN CENTRE D'EXCELLENCE, UN ACCÈS POUR TOUS

Tous droits réservés – Reproduction interdite

APPARITION DE NOUVELLES TOXICITÉS AVEC LES ADC

Mécanismes mal connus dans la survenue des effets secondaires ophtalmologiques

- Pénétration de l'ADC dans les cellules basales épithéliales de la cornée
- Rôle de la vascularisation limbique
- Accumulation de cellules apoptotiques dans les couches sous épithéliales

Incidence variable et gravité difficile à prévoir

- Répercussions peuvent être importantes sur l'acuité visuelle des patients et leur qualité de vie

Les inhibiteurs de la tubuline comme le DM4 ou MMAE semblent les plus impliqués

Tous droits réservés – Reproduction interdite

SYMPTÔMES

Sécheresse oculaire : le plus fréquent et de survenue précoce

Irritation des paupières

Photophobie

Douleurs oculaires

Sensation de corps étrangers

Troubles visuels = signe d'alerte



- 3 ADC ayant une AMM sont connus pour induire une toxicité ophtalmologique : le mirvetuximab- soravtansine, tisotumab vedotin, le datopotamab-deruxtecan
- Mais tous les ADC peuvent être à l'origine d'une toxicité hématologique

Tous droits réservés – Reproduction interdite

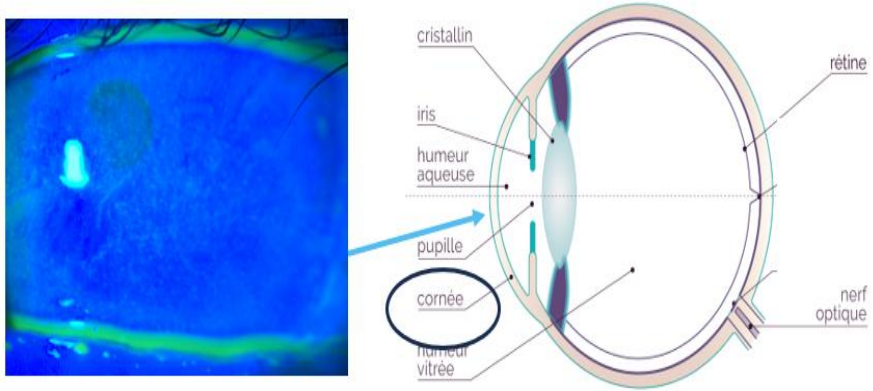
ATTEINTE LE PLUS SOUVENT DU SEGMENT ANTÉRIEUR DE L'OEIL

Kératite ponctuée superficielle (KPS)

- Photophobie, larmoiement, rougeur, sensation de brûlure
- Risque évolution vers ulcère +++

Keratopathie épithéliale microkystique

- Forme la plus spécifique des toxicités des ADC
- Vision floue, photophobie
- Opacités cornéennes bilatérales affectant la périphérie dans un 1er temps avec une évolution centripète
- Lésions bilatérales pouvant apparaitre dans les 1ères semaines de traitement



Autres effets secondaires : conjonctivite, ulcère de cornée, perforation cornéenne

Source illustration : institut ophtalmologique de l'ouest

Tous droits réservés – Reproduction interdite

UN CONSENSUS EN COURS D'ÉLABORATION

JAMA Ophthalmology | Original Investigation

Multicenter Interspecialty Consensus on Experimental Oncology Drug-Related Ocular Adverse Event Reporting

Neel D. Pasricha, MD; Stella K. Kim, MD; Asim V. Farooq, MD; Ethan S. Lindgren, BS; Rongshan Yan, PhD; Gerami D. Seitzman, MD; Matilda F. Chan, MD, PhD; Jessica G. Shantha, MD; Dimitra Skondra, MD, PhD; Bennie H. Jeng, MD; Winston D. Chamberlain, MD, PhD; Kathryn A. Colby, MD, PhD; Debra A. Goldstein, MD; Lucia Sobrin, MD; Ivana K. Kim, MD; Kuldev Singh, MD; Wiley A. Chambers, MD; William M. Boyd, MD; Jordyn Silverstein, MD; Paula R. Pohlmann, MD; Janice Lu, MD, PhD; Alexa C. Glencer, MD; Laura A. Huppert, MD; A. Jo Chien, MD; Hope S. Rugo, MD; Laura J. Esserman, MD, MBA

Table. Experimental Oncology Drug-Related Ocular Adverse Events Grading Scales

Grade	Eye symptoms[a]	Visual acuity	Cornea	Conjunctiva/sclera	Anterior chamber	Retina/posterior segment	Drug recommendation
0	No eye symptoms (0/10)	Baseline VA 20/20 Snellen equivalent VA (if no baseline VA)[b]	Clear	• White and quiet • Trace hyperemia	Quiet	Normal	Continue
1	Mild eye symptoms (1-3/10)	• 1-Line VA decrease • 20/25 Snellen equivalent VA (if no baseline VA)[b]	Nonconfluent epitheliopathy	Mild (1-≥2) hyperemia	Trace ≥0.5 cells (1-5 cells)[c]	Trace ≥0.5 vitreous cells (1-5 cells)[d]	Continue with close ocular follow-up
2	Moderate eye symptoms (4-6/10)	• 2-3-Line VA decrease • 20/30-20/40 Snellen equivalent VA (if no baseline VA)[b]	Confluent epitheliopathy	• Moderate-severe (3-≥4) hyperemia • Episcleritis • Conjunctival epithelial defect • Membranous conjunctivitis • Subepithelial fibrosis	• 1-≥2 Cells (6-25 cells)[c] • 1-≥2 Flare (clear iris details)	• ≥1 Vitreous cells (6-10 cells)[d] • Trace-≥1 vitreous haze (mild blurring of optic nerve details) • Intraretinal or subretinal fluid	• Cornea: continue with close ocular follow-up • Noncornea: delay dose until Grade 1[e], then consider resuming full dose or reduced dosing
3	Severe eye symptoms (7-9/10)	• 4-8-Line VA decrease but better than 20/200 Snellen equivalent VA • 20/50-20/150 Snellen equivalent VA (if no baseline VA)[b]	• Epithelial defect • Corneal ulcer	• Scleritis • Symblepharon or forniceal shortening • Ocular surface keratinization	• 3-≥4 Cells (≥26 cells)[c] • 3-≥4 Flare (hazy iris details, fibrin or plasmoid aqueous) • Hypopyon	• 2-≥3 Vitreous cells (11-50 cells)[d] • 2-≥3 Vitreous haze (moderate-marked blurring of optic nerve details) • Retinal or vitreous hemorrhage, choroidal detachment, retinal or choroidal neovascularization, retinal vascular abnormalities, retinal break, retinal or choroidal lesion • Nonmacular retinal detachment	Delay dose until grade 1[e], then consider reduced dosing or discontinuation
4	Extreme eye symptoms (10/10)	>8-Line VA decrease or 20/200 Snellen equivalent or worse VA	Corneal perforation	• Ankyloblepharon • Scleral necrosis or perforation	NA	• ≥4 Vitreous cells (>50 cells)[d] • ≥4 Vitreous haze (no optic nerve details) • Macular-involving retinal detachment	Consider discontinuation

Abbreviations: NA, not applicable; VA, visual acuity (measured as best-corrected visual acuity or pinhole-corrected visual acuity).

[a] Eye symptoms include eye pain, eye discomfort, tearing, light sensitivity, and blurry vision at time of questioning without topical ocular anesthesia.

[b] Use decrease in VA unless no baseline VA is available.

[c] High-intensity 1 × 1-mm slit beam.

[d] High-intensity 1 × 0.5-mm slit beam.

[e] Or until stable for chronic nonprogressive structural findings.

Institut de Cancérologie de l'Ouest

unicancer PAYS DE LA LOIRE

Tous droits réservés – Reproduction interdite

LES SIGNES D'ALERTE

Baisse d'acuité visuelle brutale ou rapidement progressive

Douleurs oculaires résistantes aux antalgiques de palier 1

Irritation oculaire

- Consultation ophtalmologique dans les plus brefs délais
- Arrêt de l'ADC
- Conseil de majoration du traitement local



Tous droits réservés – Reproduction interdite

MESURES PRÉVENTIVES

Utilisation de larmes artificielles de façon pluriquotidienne

Pommade vitamine A

Prévenir le patient sur l'utilisation de lentilles de contact

Utilisation de masque de froid pendant la perfusion

Rôle des corticoïdes non démontré

Place des collyres vasoconstricteurs non démontrée

Equilibration avant de débuter l'ADC des pathologies sous-jacentes : glaucome, hypertension intra-occulaire

- Pas de préconisation spécifique. Recommandations en cours de réflexion

Tous droits réservés – Reproduction interdite

The Oncologist, 2024, **29**, e1435–e1451
https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae177
Advance access publication 24 July 2024
Review Article

OXFORD

Ocular adverse events associated with antibody-drug conjugates for cancer: evidence and management strategies

Grace K. Dy[1,*], Asim V. Farooq[2], Joann J. Kang[3]

Recommendations	Belantamab mafodotin	Enfortumab vedotin	Mirvetuximab soravtansine	Tisotumab vedotin
Prophylaxis				
Preservative-free artificial tears or lubricating eye drops	✔	✔	✔	✔
Ophthalmic topical corticosteroids before and during treatment			✔	✔
Vasoconstrictor eye drops immediately before each infusion				✔
Use cooling eye pads during infusion				✔
Avoid contact lenses unless directed by an ophthalmologist	✔		✔	✔
Monitoring				
Ophthalmic examination (visual acuity and slit lamp) prior to initiation	✔		✔	✔
Regular ophthalmic examinations (visual acuity and slit lamp)	✔	✔	✔	✔
Advise patients to report any visual changes		✔	✔	✔
Management				
Ophthalmic examination (visual acuity and slit lamp) promptly for worsening symptoms	✔	✔	✔	✔
For moderate or severe ocular AEs, withhold treatment until improvement, then restart at same or reduced dose, or consider permanent discontinuation for worsening symptoms that are unresponsive	✔	✔	✔	✔
Consider ophthalmic topical corticosteroids if indicated after ophthalmic examination		✔		

Institut de Cancérologie de l'Ouest
unicancer PAYS DE LA LOIRE

Tous droits réservés – Reproduction interdite

CRÉATION D'UN PARCOURS DE SOINS DÉDIÉ

Nécessité d'une coopération oncologue et ophtalmologiste pour un accès rapide à une prise en charge spécifique

Education du patient sur les symptômes qui doivent le faire alerter et possibilité d'accès à un numéro dédié

Elaboration de protocoles standardisés



Tous droits réservés – Reproduction interdite

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ACTUELLES

Equilibre entre tolérance oculaire et efficacité anti tumorale

Ajustement des posologies pour contrôler la toxicité oculaire

- Arrêt de l'ADC
- Espacement des doses
- Réduction des doses

L'interruption de l'ADC peut être envisagée dés un grade 2 avec reprise dés retour à un grade 1 avec discussion d'une réduction de dose

- Evolution le plus souvent favorable avec arrêt du traitement en quelques semaines

Arrêt définitif de l'ADC si toxicité de grade 3-4 à discuter en fonction du pronostic tumoral

Tous droits réservés – Reproduction interdite

THANK YOU



Tous droits réservés – Reproduction interdite



Tous droits réservés – Reproduction interdite