

SPEED CONFERENCING

Phases précoces en péri-opératoire et post-opératoire

Modérateur : Pascale Tomasini

Avec la participation de : Monica Arnedos, Jean-Pierre Delord

Etudes Window of Opportunity pour la recherche précoce de biomarqueurs

Monica Arnedos MD, PhD

Institut Bergonié

BRIC

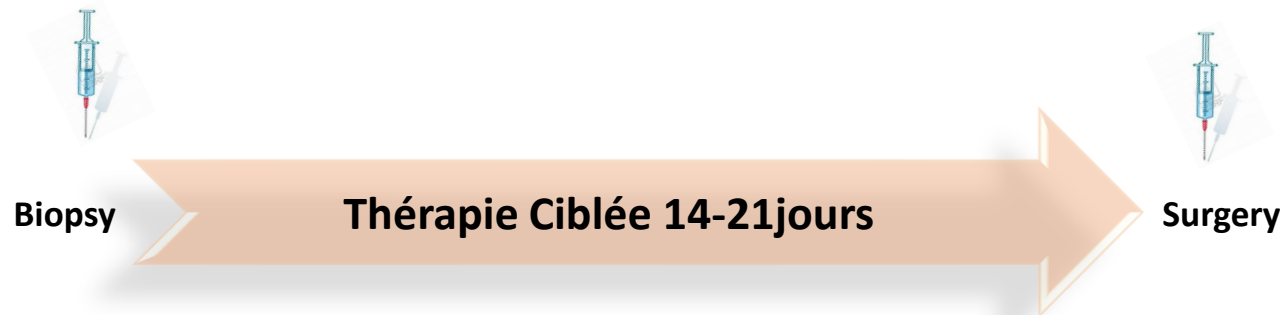
Bordeaux

COI

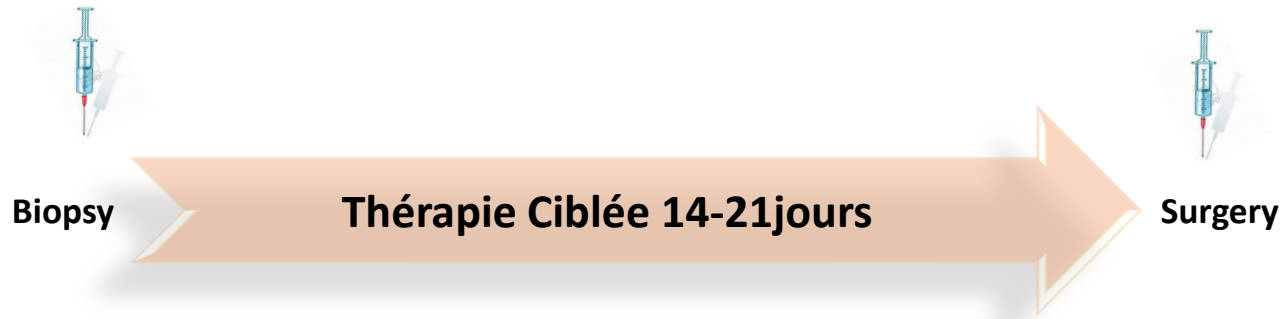
- **Honoraria** from Novartis, Astra Zeneca, Pfizer, Daiichi-Sankyo, Gilead, Menarini, Eli-Lilly
- **Travel grants** from Pfizer, Novartis, Gilead, Daiichi Sankyo, Astra Zeneca, Eli-Lilly

Définition Window-of-Opportunity Trials (WOO)

- Etude chez les patients avec un cancer localisé sans traitement préalable
- Administration d'une thérapie pendant le temps d'attente entre diagnostique et la chirurgie (ou prise en charge principale)
- En accord avec FDA
- Principaux Objectifs: identification de biomarqueurs de sensibilité et résistance primaire et démontrer l'effet *in vivo* des thérapies ciblés



Particularités études WOO



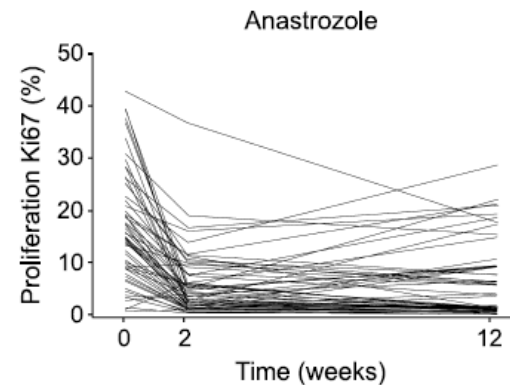
Avantages

- Courte durée traitement
- Objectif principale atteint plus rapidement
- Nombre moins important de patients
- Limitations des couts

- Tumeurs non-traitées (plus homogènes et non modifiées par traitements)
- Possibilité de larges quantités de tissu post-traitement (si chirurgie immédiate)

Point critique:

Identification « surrogate marker » efficacité

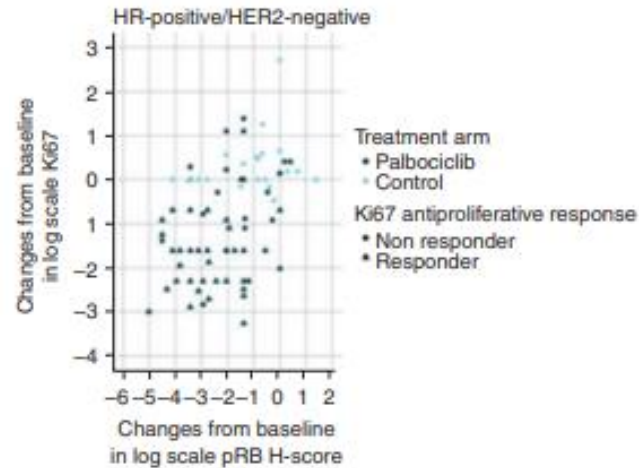
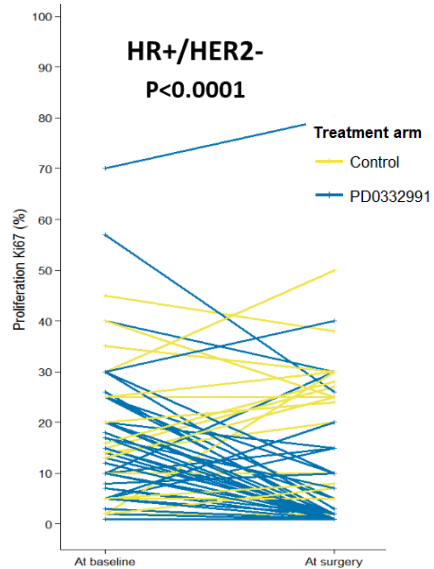
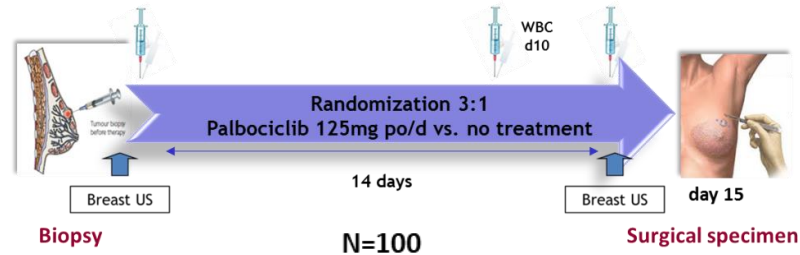


Ki67 à 14j
marqueur
efficacité IA et
pronostique à
long-terme

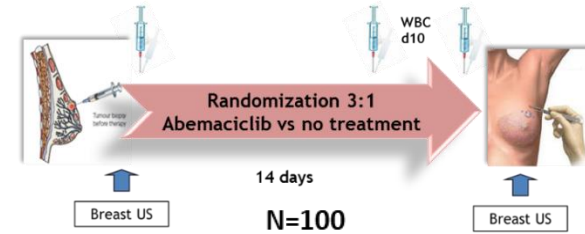
Dowsett et al. Cancer Res 2005; 11 (suppl): 951s–958s

WOO inhibiteurs CDK4/6

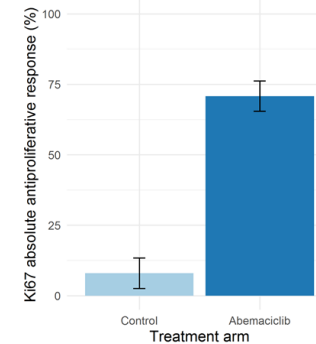
POP (pré-operative Palbociclib)



ABC-POP (Abemaciclib pre-operative)

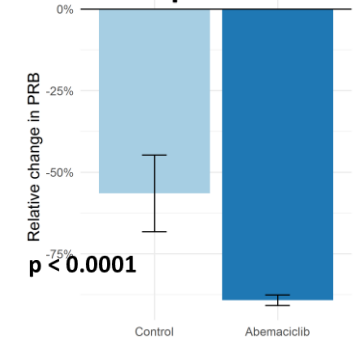


Primary objective InKi67<1 at surgery



Response	Treatment arm		p
	Control	Abemaciclib	
Non responders	23 (92%)	21 (29%)	p value: <0.0001
Responders	2 (8%)	51 (71%)	
NA	1	5	

Phospho-Rb

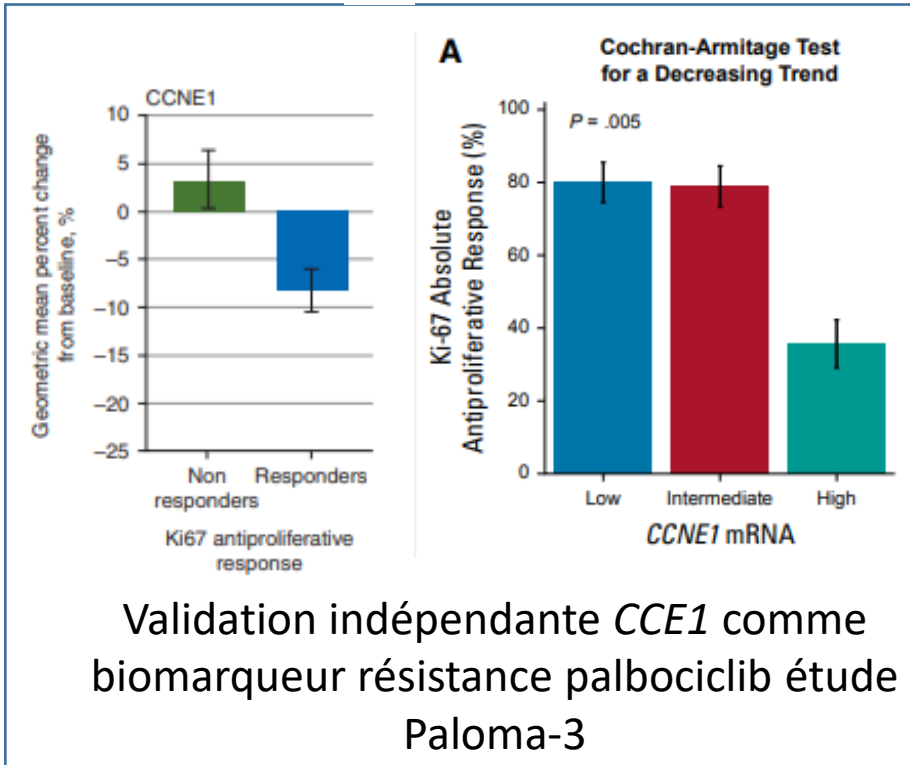


label	variable	Treatment arm	
		Control	Abemaciclib
pRB baseline	Mean (std)	28.23 (21.82)	40.61 (33.75)
pRB surgery	Mean (std)	20.24 (16.57)	7.51 (13.38)
Difference	Mean (std)	-7.86 (22.94)	-33.1 (30.01)

Une diminution Ki67 avec palbociclib (vs control)

Modification de Ki67 corrélée modification pRB (cible thérapeutique)

Etudes ancillaires WOO



Turner et al. JCO 2019; 37: 1169-1178

Performed Analyses:

GE array
 Cyclins D1, E1 and E2
 Total RB and pRB
 pCDK2
 TIL and TLS
 CD8/FOXP3 ratio
 CCND1 (ISH)
 p16
 RNA microarray
 ATAC-seq

Personalized Medicine and Imaging

Clinical Cancer Research

ER⁺ Breast Cancers Resistant to Prolonged Neoadjuvant Letrozole Exhibit an E2F4 Transcriptional Program Sensitive to CDK4/6 Inhibitors

Angel L. Guerrero-Zotano¹, Thomas P. Stricker², Luigi Formisano¹, Katherine E. Hutchinson¹, Daniel G. Stover³, Kyung-Min Lee¹, Luis J. Schwarz¹, Jennifer M. Giltmane², Monica V. Estrada⁴, Valerie M. Jansen¹, Alberto Servetto¹, Joaquin Gavilá⁵, J. Alejandro Perez-Fidalgo⁶, Ana Lluch⁶, Antonio Llombart-Cussac⁷, Mohamed Amine Bayar^{8,9}, Stefan Michiels^{9,9}, Fabrice André¹⁰, Mónica Arnedos¹⁰, Vicente Guille⁸, Amparo Ruiz-Simon⁸, and Carlos L. Arteaga^{1,4,11}

Guerrero et al. Clin cancer Res 2018; 24(11); 2517-29

Planned (ongoing):

TUNEL assay
 Morphological description (*done for POP but not ABC-POP*)
 p21
 p27
 LMW-E
 MCL-1
 LC3b
 WES
 Senescence

nature communications

Article <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32828-6>

High p16 expression and heterozygous *RBI* loss are biomarkers for CDK4/6 inhibitor resistance in ER⁺ breast cancer

Serra et al. Nature Communications 2022;13:5258

Contraintes des WOO

Concernant le traitement

- Doses thérapeutiques identifiées
- Profile de toxicité connu et acceptable
- Tenir en considération la demi-vie de la molécule et l'effet tumorale attendu (14-21 jours non suffisants)
- Non adapté pour étude thérapies ciblées contre mécanismes résistance secondaire (i.e. *mutESR1*)
- **Traitements avec efficacité décrite**


Drug re-positioning

Preuve de principe activité (ou pas)

Short Preoperative Treatment With Erlotinib Inhibits Tumor Cell Proliferation in Hormone Receptor-Positive Breast Cancers


Guix et al. J Clin Oncol 2008; 26:897-906

PERSONALIZED MEDICINE AND IMAGING | AUTHOR CHOICE | JUNE 30 2015

Antiproliferative Effect of Lapatinib in HER2-Positive and HER2-Negative/HER3-High Breast Cancer: Results of the Presurgical Randomized MAPLE Trial (CRUK E/06/039) 

Leary et al, Clin Cancer Res 2015; 21: 2932–2940

CLINICAL TRIALS: TARGETED THERAPY | AUTHOR CHOICE | APRIL 15 2019

PRE-surgical Metformin In Uterine Malignancy (PREMIUM): a Multi-Center, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial 

Kitson et al. Clin Cancer Res 2019; 25: 2424–2432

RESEARCH  Open Access

A window of opportunity trial evaluating intratumoral injection of Copaxone® in patients with percutaneously accessible tumors

Baranda et al. Trans Med and Com 2023; 8:5

Contraintes des WOO

Concernant le dessin des études

- Ne permet pas obtenir information résistance secondaire ni mécanismes d'adaptation
- Effet inconnu des biopsies sur certains marqueurs et besoin attention avec marqueurs labiles (phosphoprotéines)
- Problématique des marqueurs efficacité (surrogate marker)
- Possibilité absence concordance biomarqueurs sensibilité tumeur localisée vs métastatique
- Demande d'une organisation (circuits) spécifique et multidisciplinaire

Gene.Symbol	mRNA.Accession	FDR-corrected p-value	Geometric mean change - Control	Geometric mean change - palbociclib
PLK1	NM_005030	0.00000	1.45	0.24
TOP2A	NM_001067	0.00000	1.29	0.16
NUSAP1	NM_001243142	0.00000	1.40	0.20
RRM2	NM_001034	0.00001	1.38	0.19
MKI67	NM_001145966	0.00001	1.14	0.13
TPX2	NM_012112	0.00001	1.44	0.33
FAM83D	NM_030919	0.00002	1.67	0.31
HIST2H3A	NM_001005464	0.00002	1.27	0.28
HIST2H3A	NM_001005464	0.00002	1.27	0.28
IQGAP3	NM_178229	0.00002	1.43	0.41
CKAP2L	NM_152515	0.00002	1.65	0.33
CCNA2	NM_001237	0.00002	1.50	0.28
FOXM1	ENST00000537018	0.00002	1.32	0.26
ANLN	NM_001284301	0.00004	1.29	0.23
KIF20A	NM_005733	0.00006	1.54	0.28
BIRC5	NM_001012270	0.00007	1.50	0.20
DLGAP5	NM_001146015	0.00007	1.66	0.20
SPC24	NM_182513	0.00012	1.74	0.41
NDC80	NM_006101	0.00020	1.83	0.23
HIST1H3B	NM_003537	0.00022	1.47	0.07
CDK1	NM_001170406	0.00034	1.85	0.29

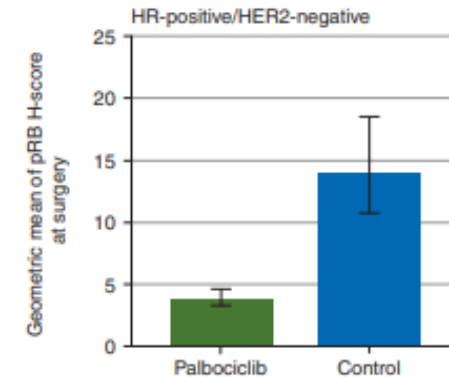
Arnedos et al. Ann Oncol 2018; 29: 1755–1762

Plupart modifications GE array post-CDK4/6 en relation à une diminution expression genes prolifération/cycle cellulaire.
Absence mécanismes adaptation identifiés

Contraintes des WOO

Concernant le dessin des études

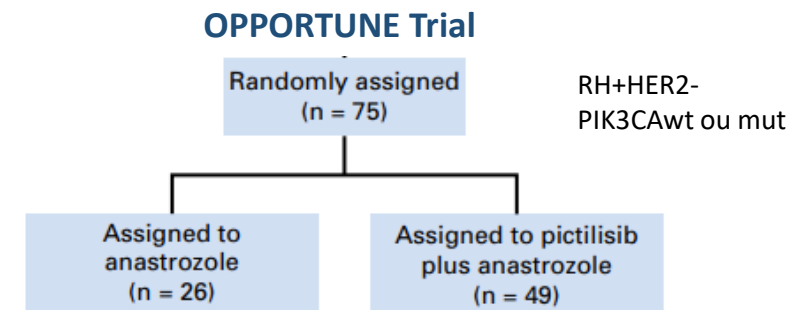
- Ne permet pas d'obtenir l'information sur la résistance secondaire ni les mécanismes d'adaptation
- **Effet inconnu des biopsies sur certains marqueurs et besoin d'attention avec les marqueurs labiles (phosphoprotéines)**
- Problématique des marqueurs d'efficacité (surrogate marker)
- Possibilité d'absence de concordance des biomarqueurs : sensibilité tumorale localisée vs métastatique
- Demande d'une organisation (circuits) spécifique et multidisciplinaire



Diminution phosphoRb sans traitement

Arnedos et al. Ann Oncol 2018; 29: 1755–1762

Besoin bras contrôle
(randomisations 3:1; en combinaison ou vs traitement standard)

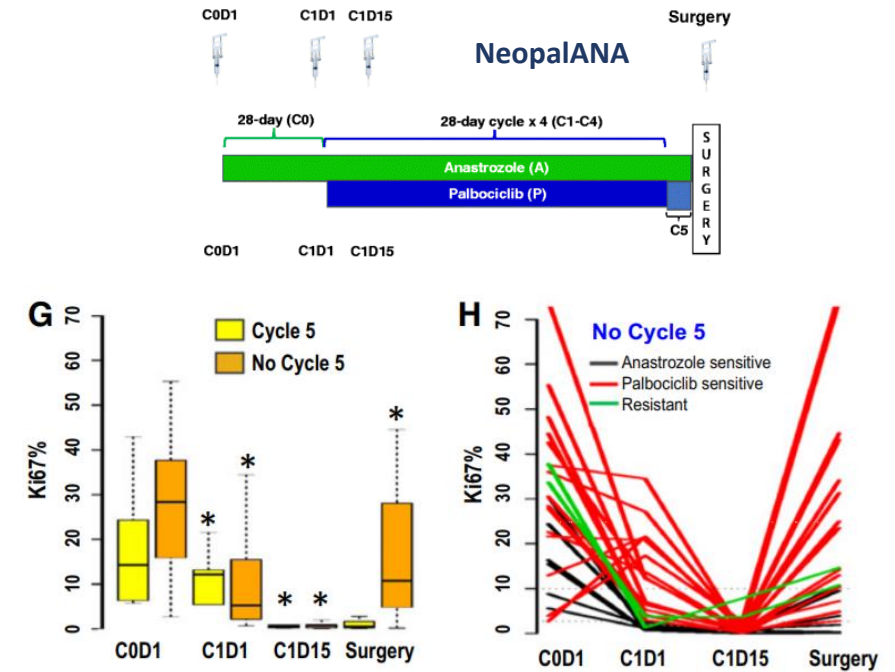


Schmid et al. J Clin Oncol 2016; 34:1987-1994

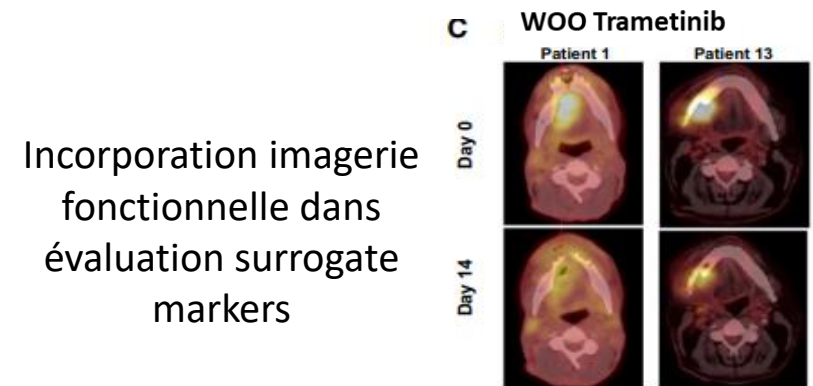
Contraintes des WOO

Concernant le dessin des études

- Ne permet pas d'obtenir l'information de résistance secondaire ni les mécanismes d'adaptation
- Effet inconnu des biopsies sur certains marqueurs et besoin d'attention avec des marqueurs labiles (phosphoprotéines)
- **Problématique des marqueurs d'efficacité (surrogate marker)**
- Possibilité d'absence de concordance des biomarqueurs : sensibilité tumorale localisée vs métastatique
- Demande d'une organisation (circuits) spécifique et multidisciplinaire



Ma C et al. Clin Cancer Res 2017; 23:4055–65



Uppaluri et al. Clin Cancer Res 2017; 23: 2186

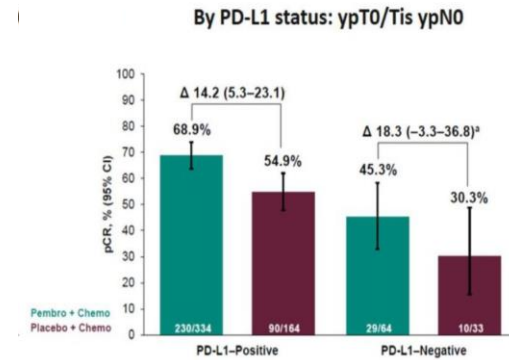
Contraintes des WOO

Concernant le dessin des études

- Ne permet pas obtenir information résistance secondaire ni mécanismes d'adaptation
- Effet inconnu des biopsies sur certains marqueurs et besoin attention avec marqueurs labiles (phosphoprotéines)
- Problématique des marqueurs efficacité (surrogate marker)
- **Possibilité absence concordance biomarqueurs sensibilité tumeur localisée vs métastatique**
- Demande d'une organisation (circuits) spécifique et multidisciplinaire

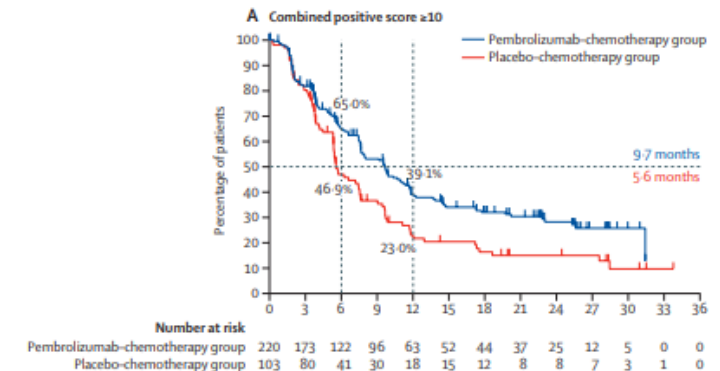
PD-L1 comme biomarqueur réponse IO

Keynote-522 Pembrolizumab + CT néoadjuvante



Schmid et al; ESMO 2019

Keynote-355 Pembrolizumab + CT cancer du sein métastatique



Cortes et al; Lancet 2020; 396: 1817-28

Contraintes des WOO

Concernant la population

- Pas de bénéfice directe attendu pour les patients
- Nécessite de rebiopsie et délai identification cibles thérapeutiques
- Patients en situation curative
- Inquiétude sur délai de la PEC chirurgicale (effet sur le pronostique)

Avinger et al. *BMC Medical Ethics* (2023) 24:12
<https://doi.org/10.1186/s12910-023-00890-4>

BMC Medical Ethics

RESEARCH

Open Access

Improving oncology first-in-human and Window of opportunity informed consent forms through participant feedback



Anna M. Avinger¹, Hannah Claire Sibold², Gavin Campbell³, Eli Abernethy², John Bourgeois⁴, Tekiah McClary⁵, Shannon Blee⁶, Margie Dixon^{4,7}, R. Donald Harvey^{4,7} and Rebecca D. Pentz^{4,7,8*}

Breast Cancer Research and Treatment (2022) 194:171–178
<https://doi.org/10.1007/s10549-022-06611-6>

EPIDEMIOLOGY



Patient perspectives on window of opportunity clinical trials in early-stage breast cancer

Divya A. Parikh^{1,4}  · Lisa Kody² · Susie Brain^{1,2} · Diane Heditsian^{1,2} · Vivian Lee^{1,2} · Christina Curtis^{1,2} · Mardi R. Karin³ · Irene L. Wapnir³ · Manali I. Patel^{1,4} · George W. Sledge Jr^{1,2} · Jennifer L. Caswell-Jin^{1,2}

Clinical Medicine & Research
Volume 11, Number 3: 107-112
©2013 Marshfield Clinic
clinmedres.org

Original Research

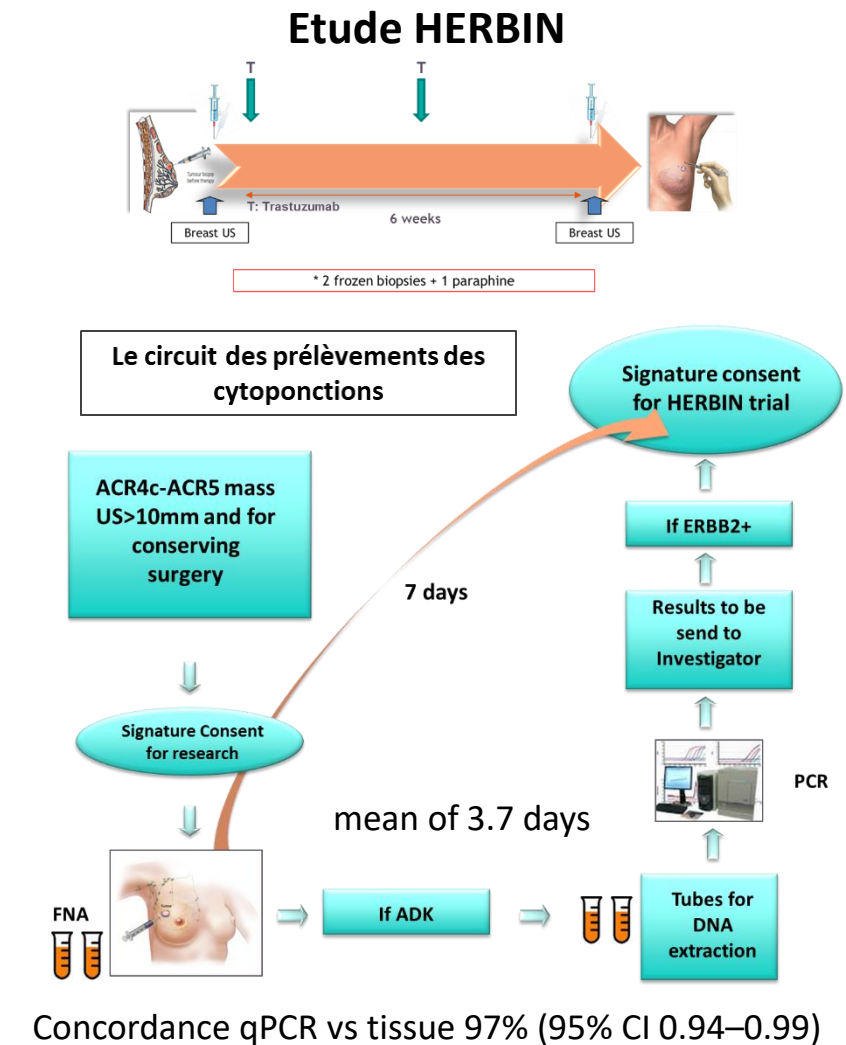
Predictors of Willingness to Participate in Window-of-Opportunity Breast Trials

Kari B. Wisinski, MD; Adrienne Faerber, PhD; Stephanie Wagner, MD; Thomas C. Havighurst, MS; Jane A. McElroy, PhD; KyungMann Kim, PhD; and Howard H. Bailey, MD

Contraintes des WOO

Concernant la population

- Pas de bénéfice directe attendu pour les patients
- **Nécessite de rébiopsie et délai identification cibles thérapeutiques**
- Patients en situation curative
- Inquiétude sur délai de la PEC chirurgicale (effet sur le pronostique)

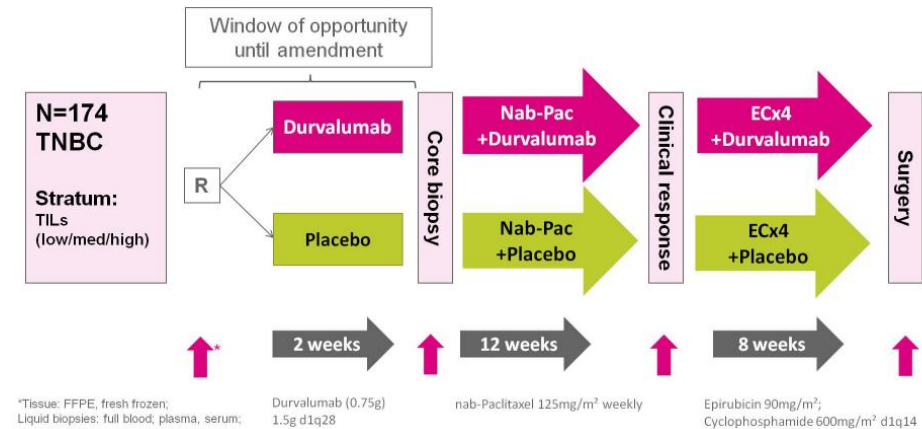


Contraintes des WOO

Concernant la population

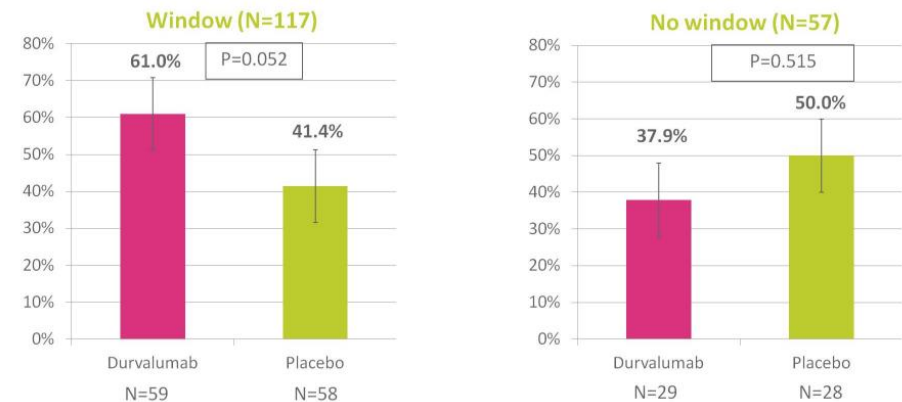
- Pas de bénéfice directe attendu pour les patients
- Nécessite de rebiopsie et délai identification cibles thérapeutiques
- Patients en situation curative
- Inquiétude sur délai de la PEC chirurgicale (effet sur le pronostique)

GeparNuevo



Amendement avec arrêt phase WOO après avis IDMC peur au délai PEC

Subgroup Analysis of the Window Cohort



Contraintes des WOO

Concernant la population

- Pas de bénéfice directe attendu pour les patients
- Nécessite de rebiopsie et délai identification cibles thérapeutiques
- **Patients en situation curative**
- **Inquiétude sur délai de la PEC chirurgicale (effet sur le pronostique)**

Annals of Oncology 26: 2419–2428, 2015
doi:10.1093/annonc/mdv378
Published online 14 September 2015

Designs of preoperative biomarkers trials in oncology: a systematic review of the literature

M. Marous¹, I. Bièche², X. Paoletti^{1,3}, M. Alt⁴, A. R. A. Razak⁵, A. Stathis⁶, M. Kamal⁴ & C. Le Tourneau^{4,7*}

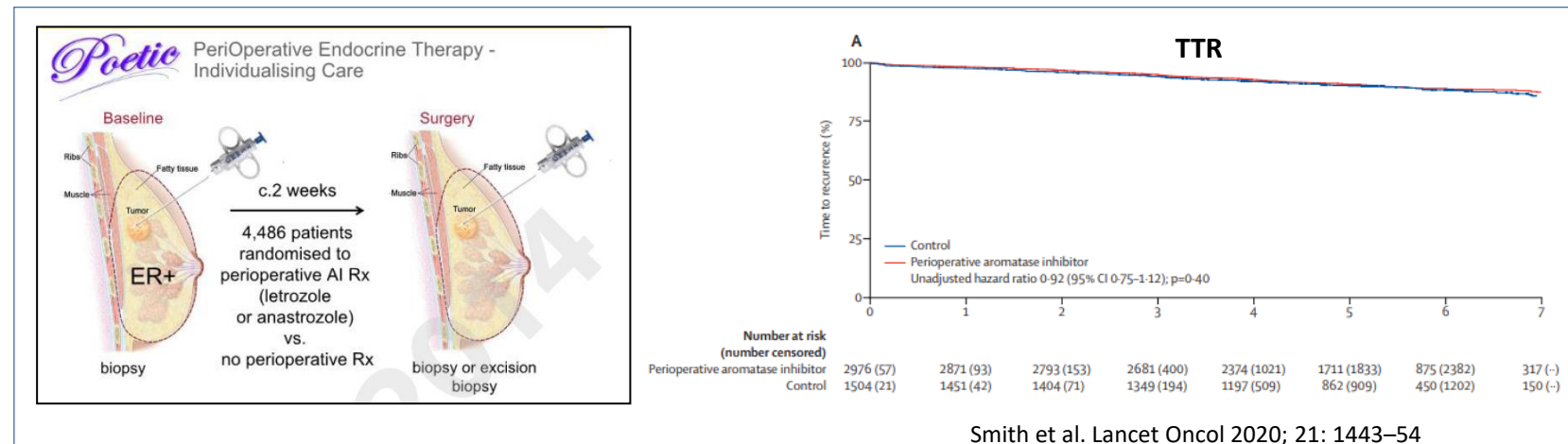
Meta-analyse 56 études WOO

N=4208 patients

2 décès liés au traitement (0.05%)

Interruption traitement pour toxicité dans 180 patients (4%)

dont 41 (1%) patients avec impact sur leur PEC chirurgicale



Evolution WOO

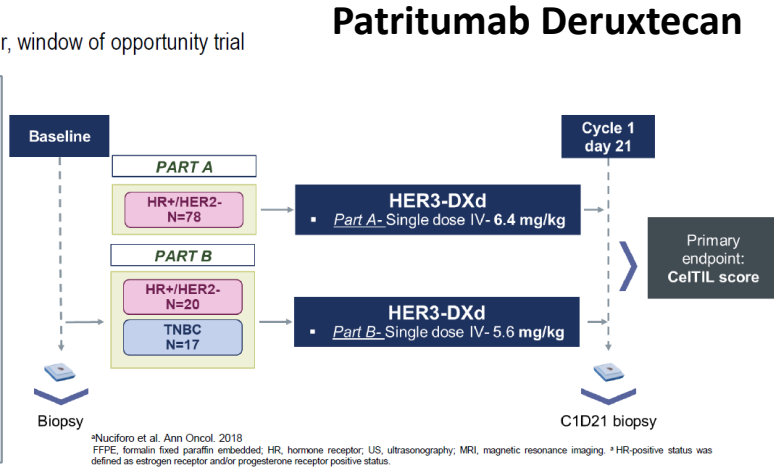
- Utilisation WOO pour détermination doses et effets pharmacodynamiques

TOT-HER3

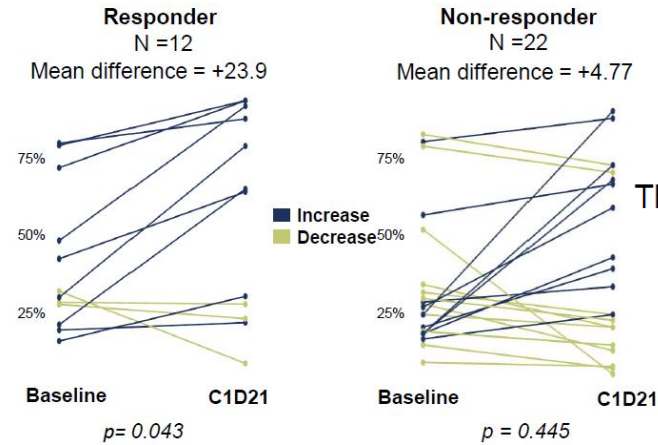
- Prospective, multicenter, window of opportunity trial

Key eligibility criteria

- Pre- and post-menopausal women, or men
- Primary operable breast cancer ≥ 1 cm by US or MRI
- HR-positive^a/HER2-negative OR TNBC by local assessment
- Ki67 $\geq 10\%$ by local assessment
- No previous anticancer treatment for the current diagnosis of breast cancer
- Available pre-treatment FFPE core-needle biopsy

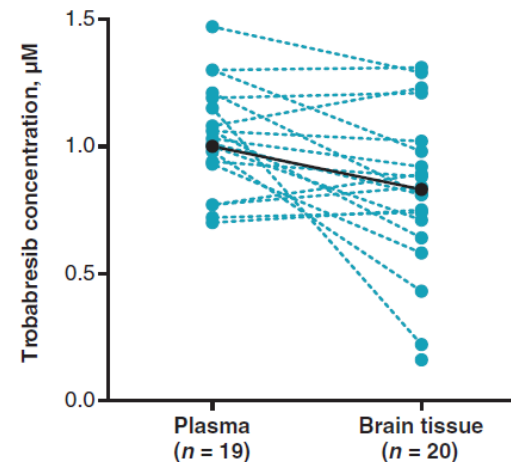


Oliveira at al. ESMO Breast 2023



The absolute change in CeITIL was associated with ORR (AUC=0.693; p=0.049)

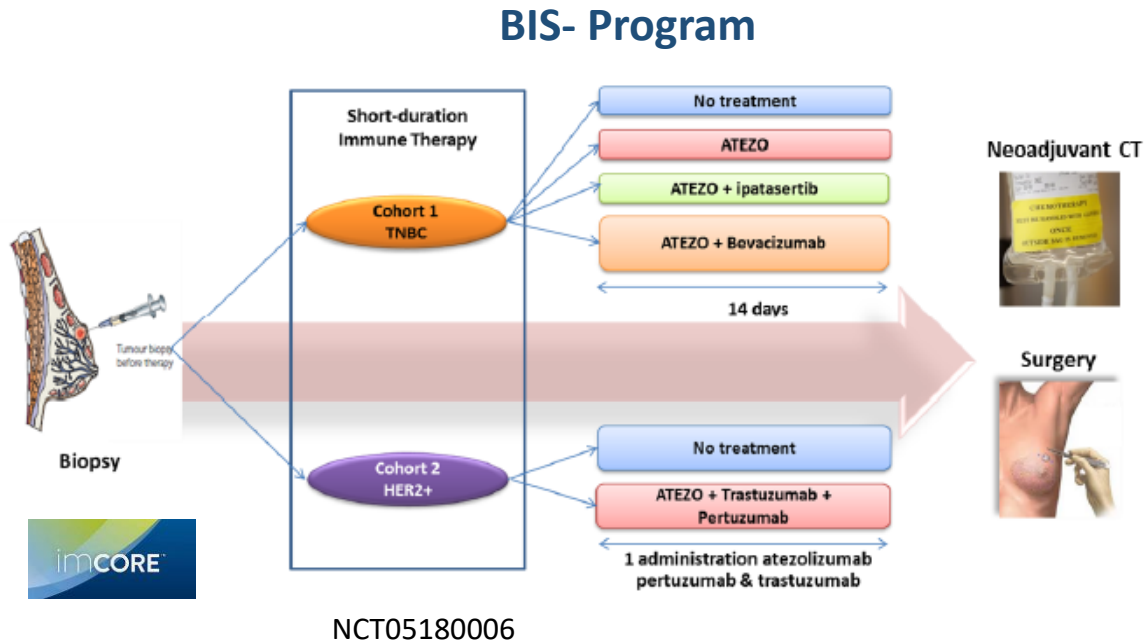
Concentration intratumoral Trotabresib (inh BET) glioblastomes



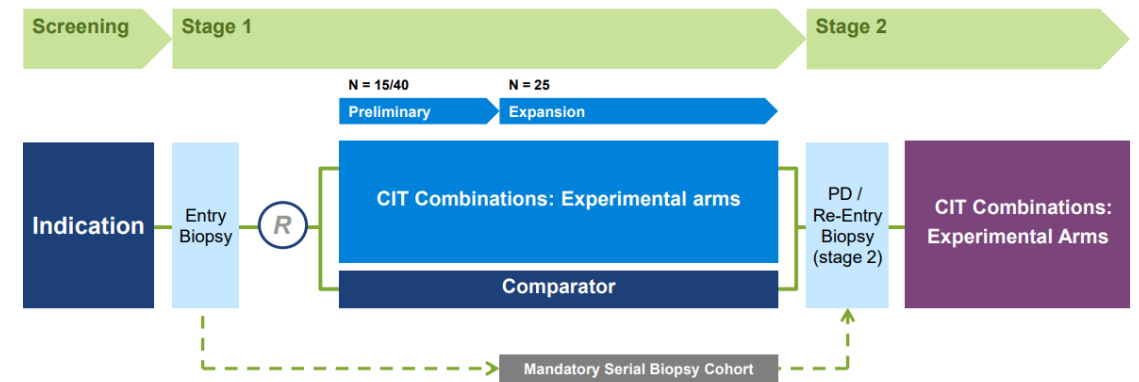
Parameter	GM (% GCV)
Plasma concentration, μM ($n = 19$)	1.02 (20%)
Brain tissue concentration, μM ($n = 20$)	0.74 (39%)
Mean tissue:plasma ratio (SD)	0.84 (± 0.25)
Tissue binding-corrected brain concentration, μM^a ($n = 20$)	0.028 (39%)
CSF concentration, μM ($n = 13$)	0.14 (78%)
Mean CSF:plasma ratio (SD)	0.17 (± 0.64)

Evolution WOO

- Adaptive designs +/- linked to Phase I studies



General MORPHEUS Study Design



Objective primaire:

Double augmentation des taux de lymphocytes T GzmB+ CD8+ entre la baseline et la fenêtre post-traitement

Resumé

- Les études WOO offrent plateforme pour identification/validation biomarqueurs et mécanismes de résistance aux traitements ainsi comme information sur les effets pharmacodynamiques
- Des nombreux avantages concernant les couts, rapidité d'obtention des résultats et accès au tissue tumorale
- Certaines limitations et points critiques de design et organisationnel sont à tenir en considération pour la MEP de ces études
- Evolution avec incorporation des nouveaux surrogate markers, techniques imagerie, designs adaptatifs et association avec plateformes traitements en phase précoce

Remerciements

Antoine Italiano
Gaetan MacGrogan
Herve Bonnefoi
Laura Salabert
Celine Blaye
Camille Chakiba
Maxime Brunet
Mar Debled
Leonie Alran
Iris Bonomo
Sophie Auriol
Julie Babin-Commeny
Leslie Ardilouze
Jeremy Saboreau



Martin Teichmann
Richard Iggo
Elodie Darbo



Institut Curie

Ivan Bieche
David Gentien
Audrey Rapinat



Benjamin Verret
Julia Dixon-Douglas
Joana Mourato Ribeiro
Fabrice Andre
Bianca Cheaib
Ludovic Lacroix
Veronique Scott
Magali Lacroix
Alexander Valent

