GINOVA - Nantes
4-5 avril 2019

Navitoclax en Monothérapie : Essai clinique MONAVI

Résultats cliniques et étude ancillaire

Dr Pierre-Emmanuel BRACHET

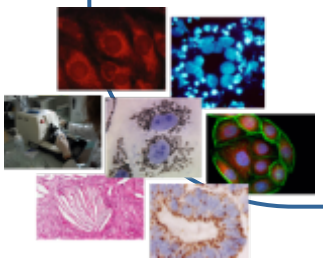
Inserm U1086 ANTICIPE

Unité Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers

Axe Biologie et Thérapies Innovantes des Cancers de l'Ovaire (BioTICLA)

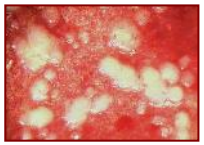
Université de Caen-Normandie,

Centre de Lutte Contre le Cancer François Baclesse, Caen

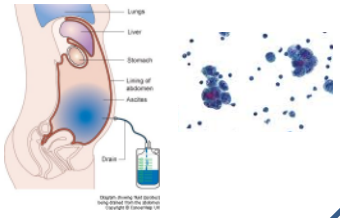


Cancers de l'ovaire: une pathologie complexe et sévère

Tumeur primaire



Carcinose péritonéale



Ascite

Cancers de l'ovaire

3600 décès/an (France)

1 femme/100 avant 70 ans

Chirurgie

Chimiothérapie

Réponse

Récidive tardive

Platine / Taxane
(2nde ligne)

Remission complète

Récidive

Récidive précoce

Seconde ligne et plus

Chimiorésistance

Décès

Outils Prédictifs ?

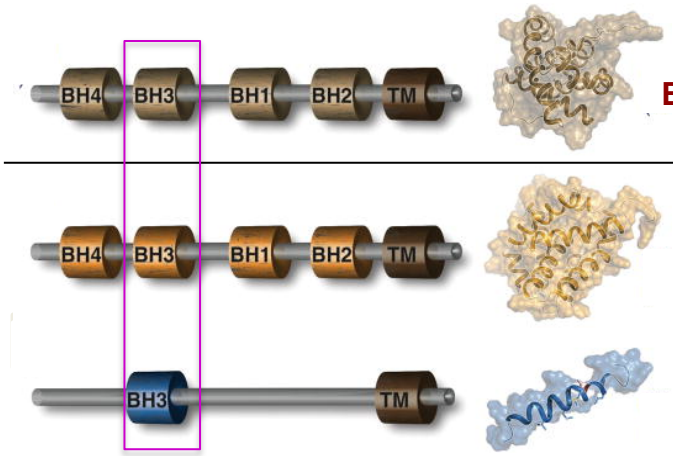
Alternatives Thérapeutiques ?

Anticipe

Survie Globale à 5 ans <30%

Contrôle de l'apoptose par les membres de la famille Bcl-2

ANTI-APOPTOTIC MEMBERS

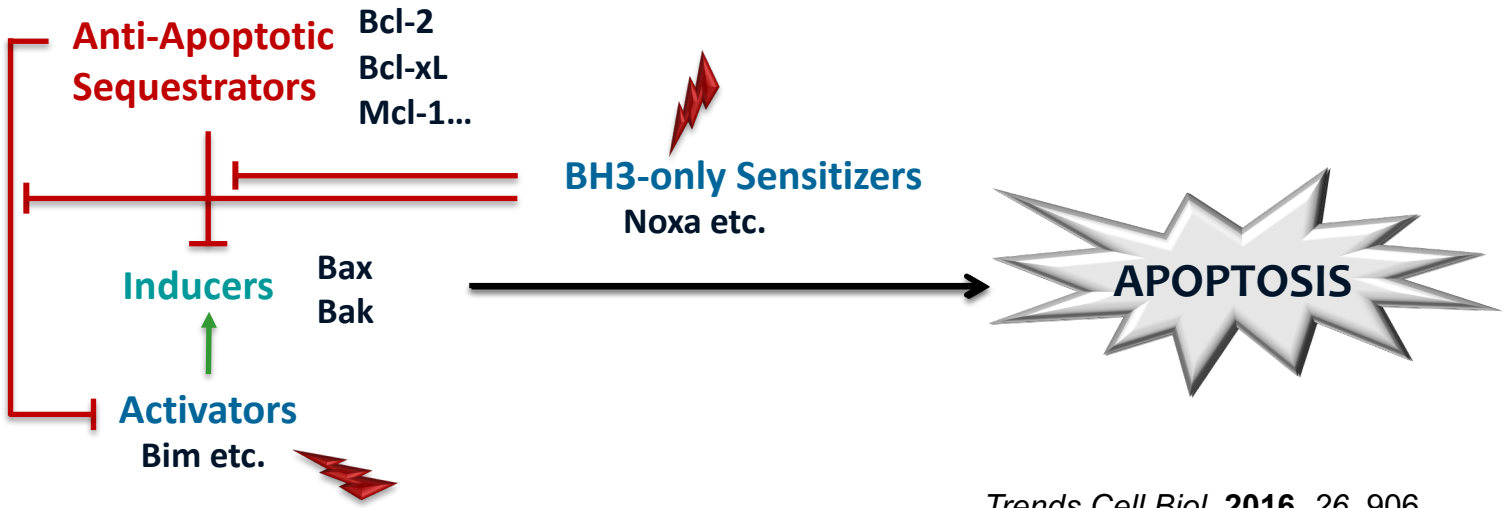


Bcl-2, Bcl-x_L, Mcl-1…

Bax, Bak | **Multi-domain**

Bim, Puma, Bad… | **BH3-only**

PRO-APOPTOTIC MEMBERS



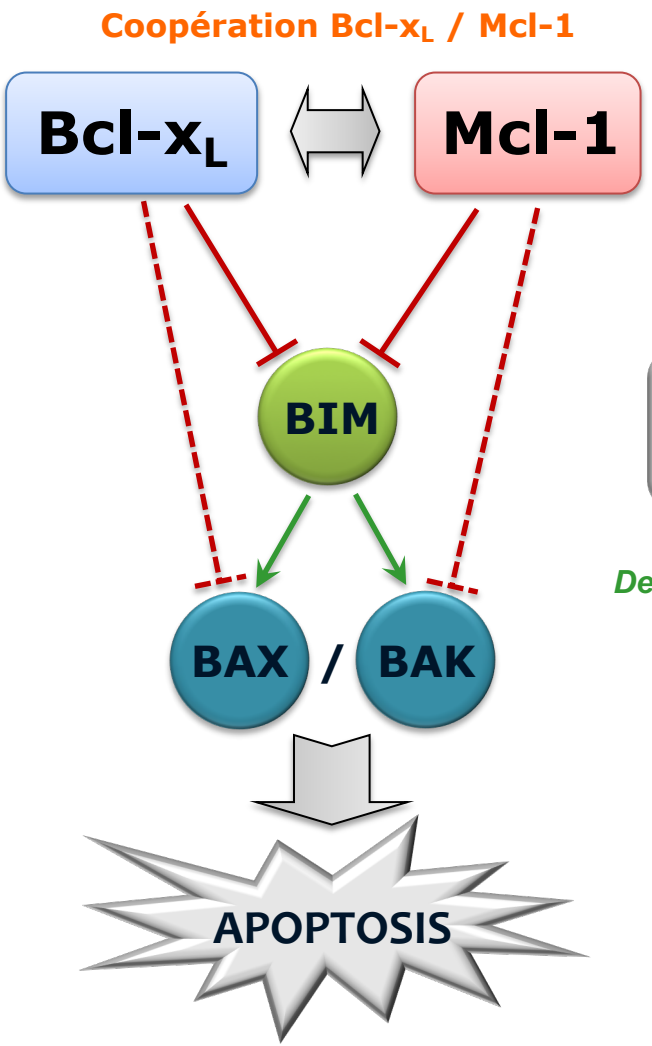
Trends Cell Biol. **2016**, *26*, 906.

Bcl-x_L et Mcl-1 : des cibles pertinentes dans les cancers de l'ovaire

Les protéines anti-apoptotiques Bcl-x_L et Mcl-1 sont fortement surexprimées dans les cancers de l'ovaire

Leur inhibition concomitante induit l'apoptose des cellules cancéreuses ovariennes

Villedieu et al. Gynecol Oncol. 2007
Simonin et al., Mol Cancer Ther. 2009
Brotin et al., Int J Cancer 2010
Bonnefond et al., Oncotarget. 2018

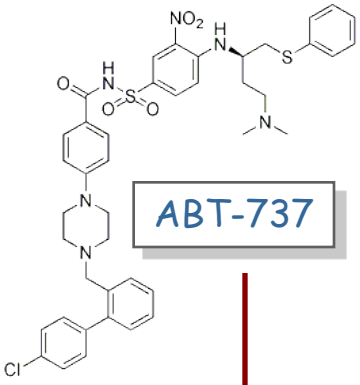


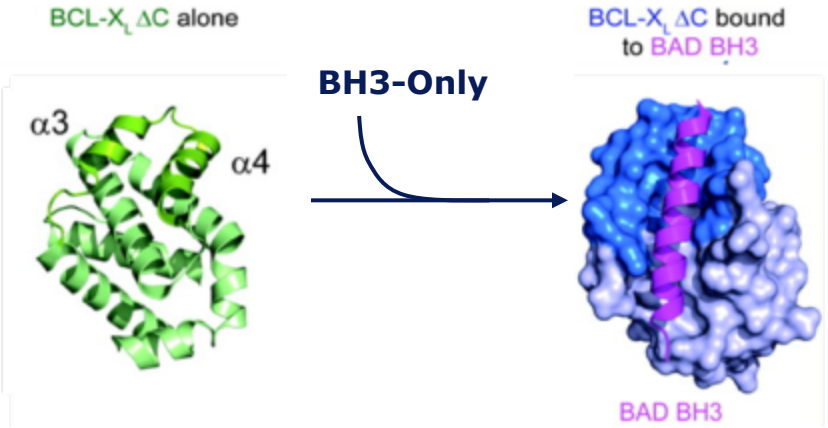
Mcl-1 désignée comme cible prioritaire en oncologie

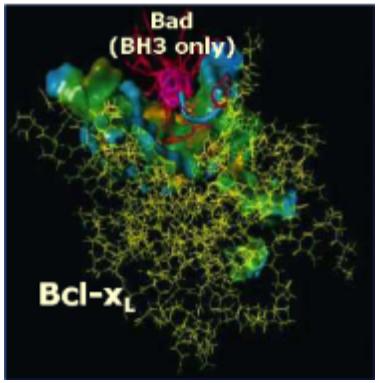
La séquestration de Bim constitue un élément majeur de leur coopération

Jebahi et al., Apoptosis 2014
Denoyelle et al., Cell Death and Dis.2014
Lheureux et al., Int. J. Cancer 2015
Bonnefond et al., Apoptosis 2015

L'association ABT-737 / Carboplatine est pertinente







Bcl-x$_L$ ⟺ **Mcl-1**

siRNA — *Brotin et al., Int J Cancer 2010*

Platinum compounds
(Carboplatin, Cisplatin)

Witham et al., Clin Cancer Res. 2007

BIM

BAX / **BAK**

APOPTOSIS

Ovarian carcinoma *in vitro*:

ABT-737 is not cytotoxic

as single agent

… But induces massive cell death
when combined to Mcl-1 inhibition.

Simonin et al., Apoptosis 2013

Relevance of
Carboplatin / ABT-737
combination?

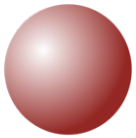
Etude translationnelle « ABT/CARBO *ex vivo* »

Comité Uro-Gynéco-Oncologie, Chirurgie, Recherche Clinique,
département de Bio-Pathologie, Unité Inserm U1199 BioTICLA

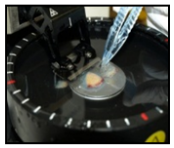
ABT-737 ⊣ Bcl-x_L ⇔ Mcl-1 ⊣ Carboplatine

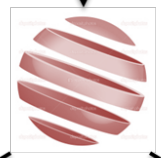
25 patientes, cancer ovarien disséminé

Nodule tumoral → Facteurs prédictifs ?

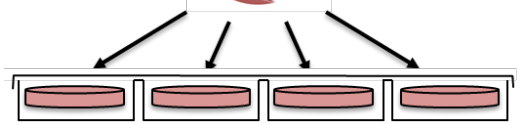


Coupe au vibratome





Tranches tumorales
250 à 400 µm



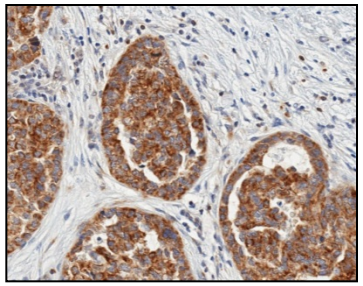
Traitement *ex vivo*

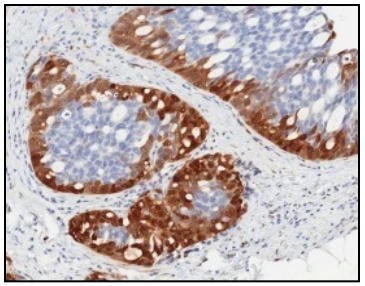
48h

Analyse de la réponse

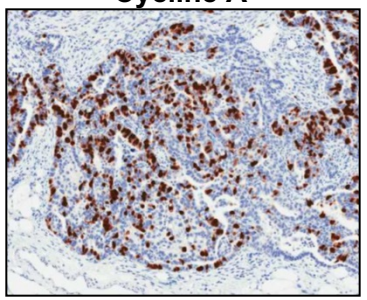
Recherche de facteurs prédictifs

Expression des protéines de la famille Bcl-2, P-ERK

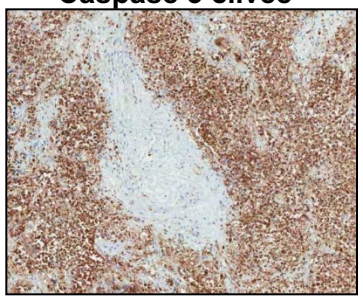




Cycline A



Caspase 3 clivée



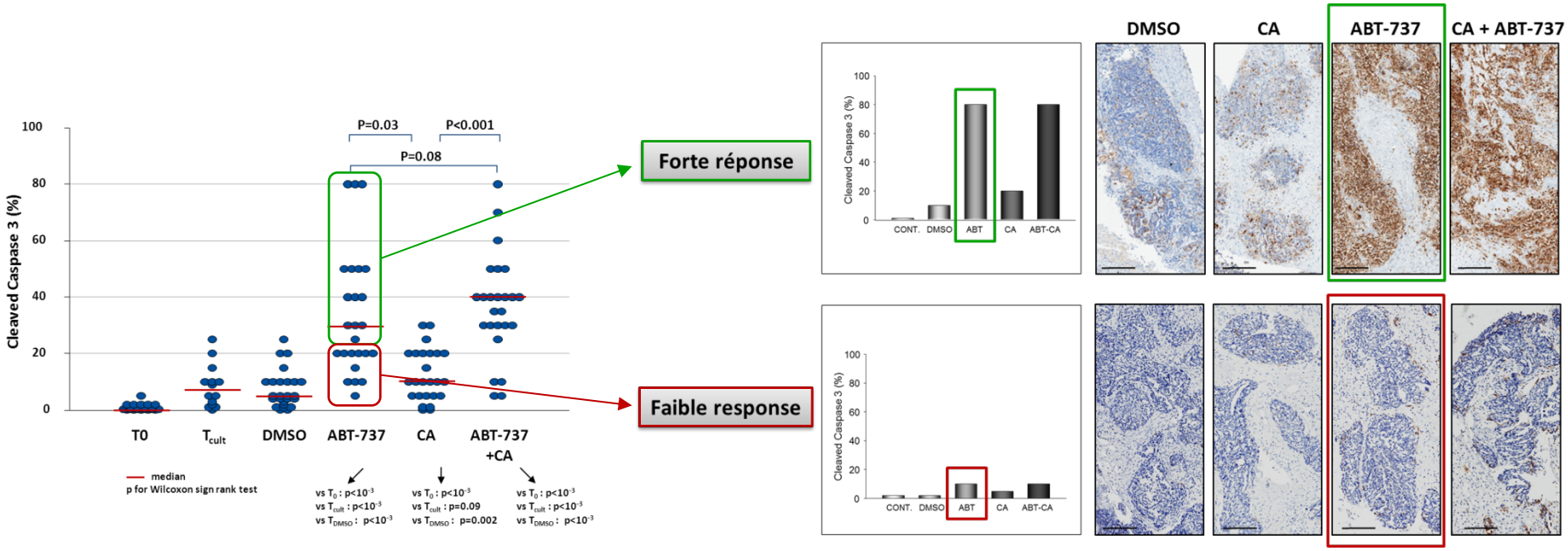
Prolifération

Apoptose

Analyse de la réponse

Analyse de la réponse : immunodétection de la caspase 3 clivée

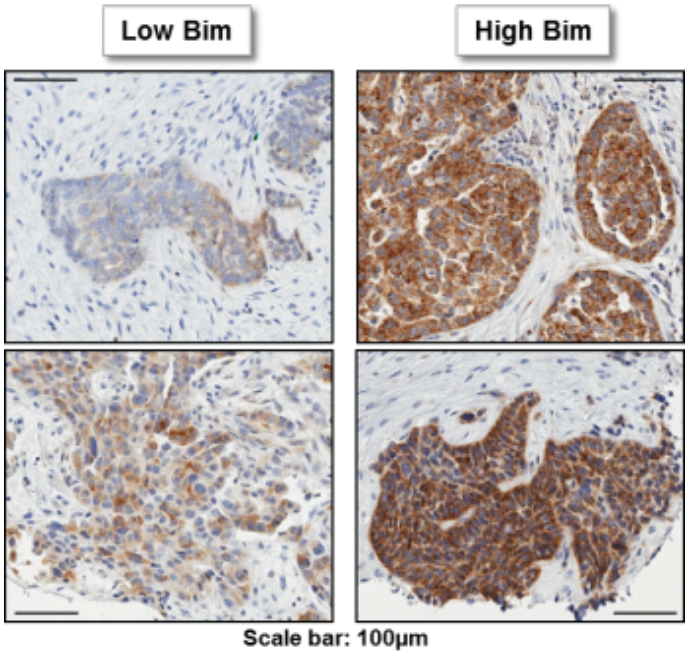
Le Navitoclax est actif en agent seul *ex vivo* dans 14 cas sur 25



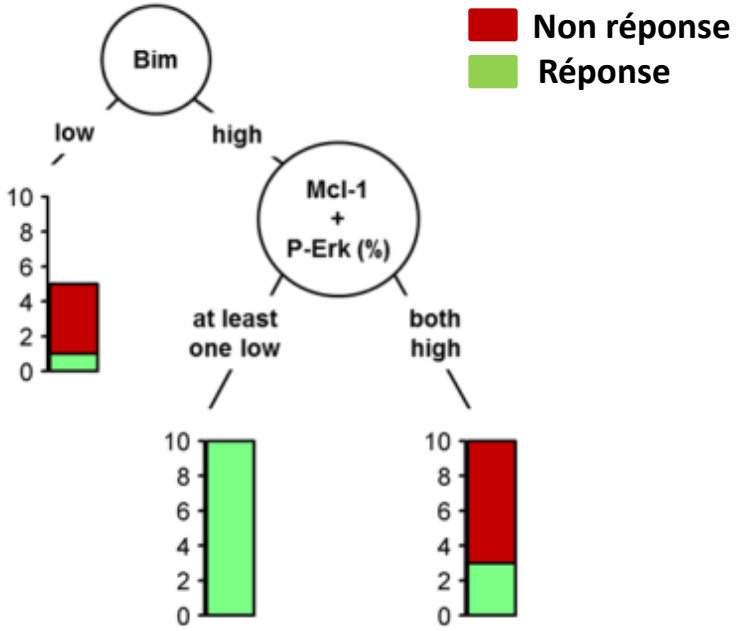
Lheureux et al. Int.J Cancer 2015

Recherche de facteurs prédictifs

Une « signature moléculaire » prédictive de la réponse a été identifiée



Lheureux et al. Int.J Cancer 2015



?

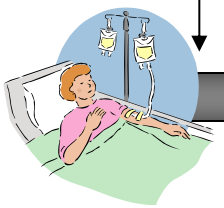
Mise en place de l'essai clinique multicentrique MONAVI : NAVItoclax en MONothérapie

Médecin coordonnateur :
Pr Florence Joly

GINEGEP
(Groupe d'Etudes de Phases Précoces du groupe ARCAGY-GINECO)

ARCAGY - GINECO labellisé par l'INCa

Phase II, 46 patientes



Chirurgie

Carboplatine / Taxol

R

Navitoclax en monothérapie

Progression ou
Récidive < 6mois

Tumeur initiale

Biopsie de la récidive

Réponse ?

Prise en charge individualisée d'une sous-population de patientes réfractaires à la chimiothérapie conventionnelle

Facteur(s) de Sélection ?

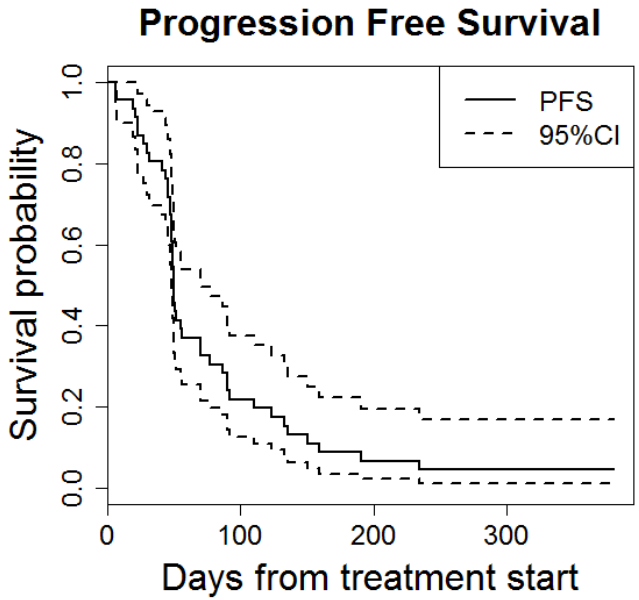
Signature moléculaire (Bim etc) ?

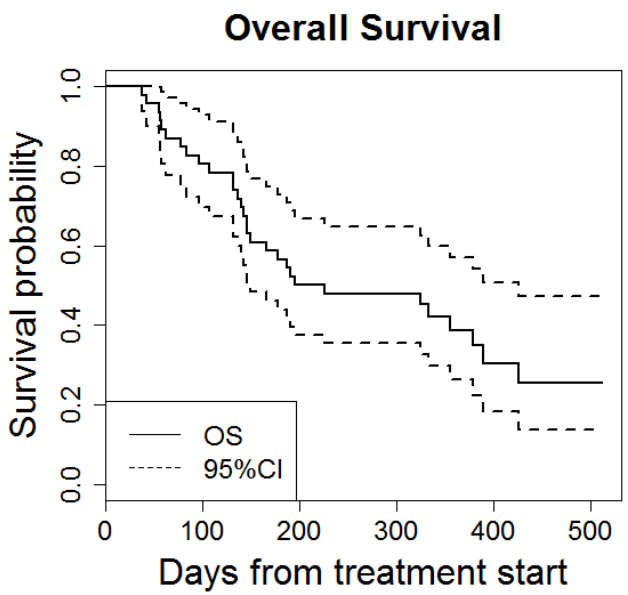
46 patientes incluses en 7 mois
(24 mois initialement prévus pour ces inclusions)

Population

	Population (n=46)
Median (min-max) or Effective (%)	
AGE	63 (38-80)
FIGO	
I/II	1 (2%)
III	33 (72%)
IV	12 (26%)
BRCA	
BRCA 1/2	7 (16%)
Negative	25 (54%)
Unknown	14 (30%)
Localisation	
ovarian	44 (96%)
peritnoneal	1 (2%)
fallopian tube	1 (2%)

Résultats

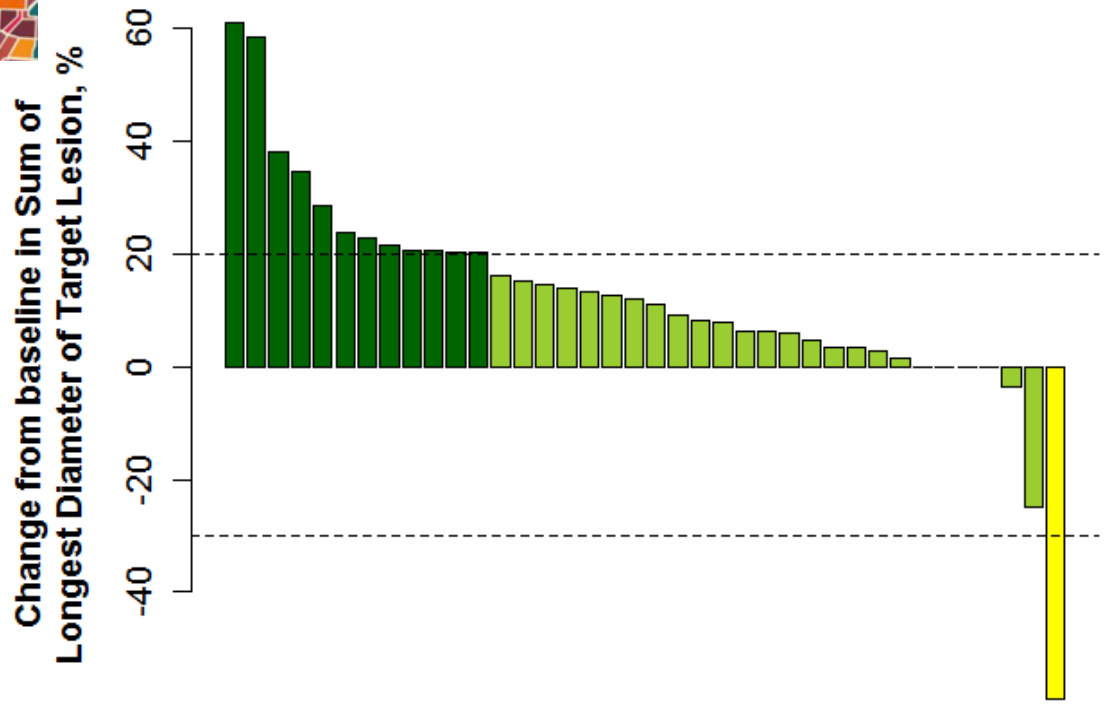




PFS médiane : 50 jours (CI [48;70])

OS médiane : 210 jours (CI [150; 425])

Résultats



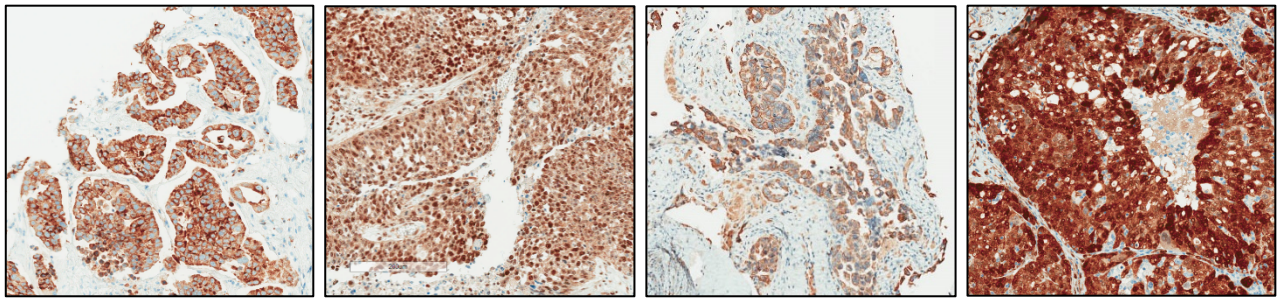
15 maladies stables et 1 réponse partielle

Navitoclax en monothérapie a une activité modeste

Recherche ancillaire

- **Toutes les patientes avaient une biopsie préalablement à l'inclusion dans l'étude MONAVI**

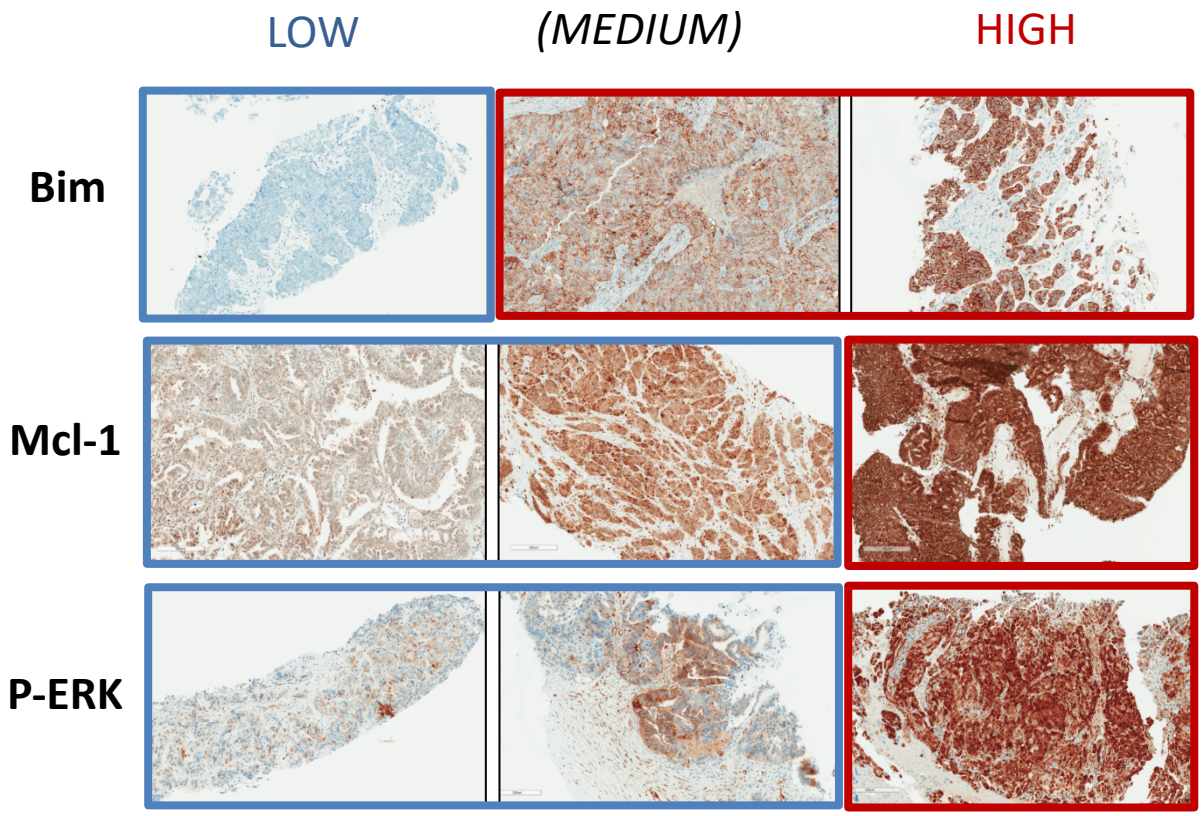
- **Réalisation d'immunodétections :**
  - **Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, Bax, Bak, Bim, Puma, Noxa, P-ERK**
  - **Sur biopsie de la rechute et sur tumeur primitive**



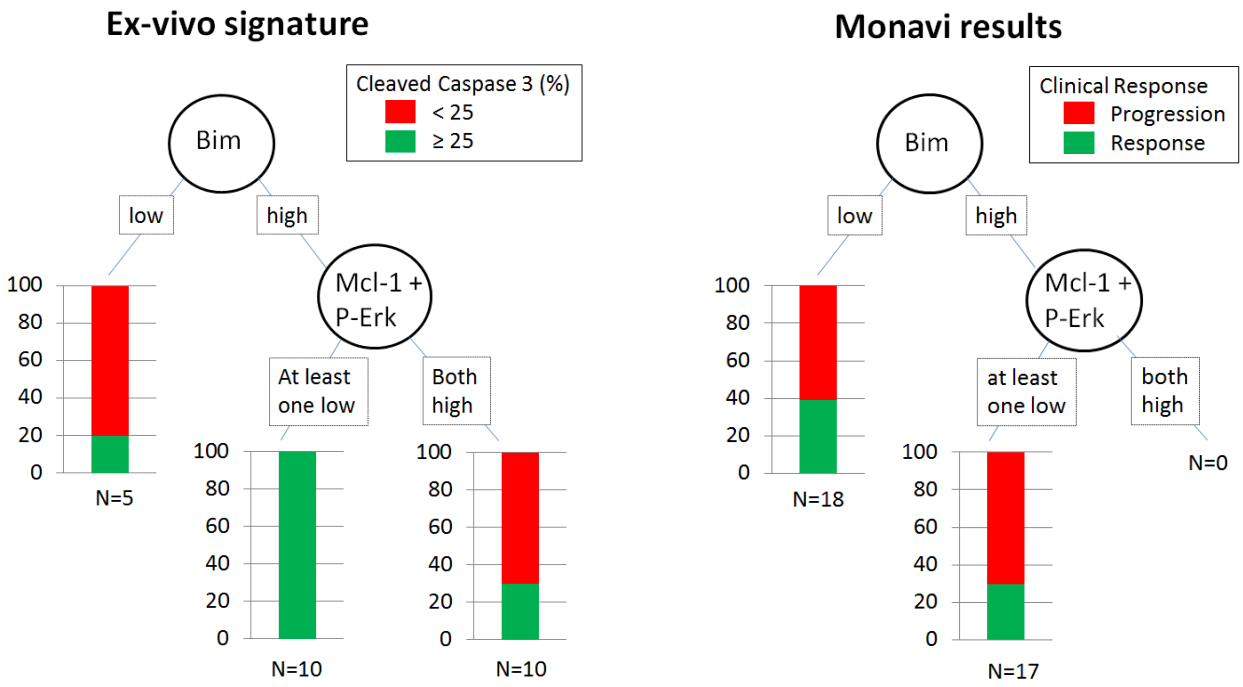
Recherche ancillaire

- **Immunodétections Bim, Mcl-1 and P-ERK réalisées chez 34 des 46 patientes incluses**

- **Double lecture pathologiste → mise au point de façon contemporaine d'un outil d'histo-imagerie quantitative**



Signature MONAVI

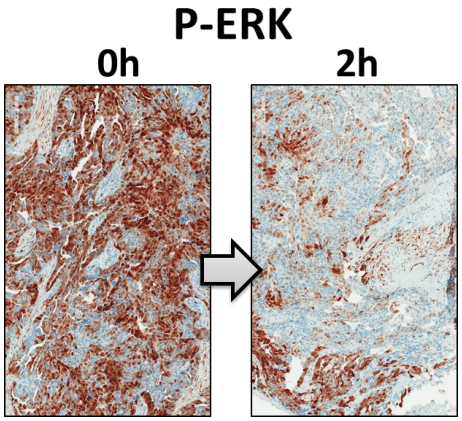


La signature prédictive identifiée dans l'étude « *ex vivo* » à partir d'échantillons tumoraux préalablement au traitement de chimiothérapie n'est pas validée dans l'étude MONAVI.

Analyse discordance signature

- **Forte proportion d'expression « low » de Bim (18/34 patients = 53%) par rapport à l'étude « ex vivo» (5/25 patients = 20%)**

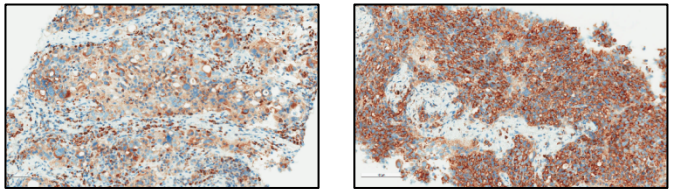
- **Phosphorylation de ERK est modifiée par le temps entre prélèvement et fixation. Non maitrise du pré analytique dans l'essai MONAVI.**



Analyse discordance signature

- **Impact possible des autres membres de la famille bcl-2 (en cours d'analyse)**

- **Hétérogénéité tumorale (non observée sur un travail antérieur)**



Biopsie 1 Biopsie 2

conclusion

- **Essai MONAVI négatif**
- **Maintien d'un rationnel fort concernant l'inhibition des protéines Bcl-x_L et Mcl-1**
- **Grande complexité pour traduire les données *ex vivo*/ préclinique en clinique → intérêt d'améliorer nos modèles pré cliniques**

PERSPECTIVES

Tests fonctionnels sur les organoïdes

Cancer de l'ovaire

Initial tumor

Tumor dissociation

Organoids establishement

Biobanking

Characterization

NGS mRNA/LncRNA
NGS miRNA
CGH array
NGS BRCAness
IHC

Clinical response

Evaluation of the response to treatments

X irradiation:
RECAP Test

HR status

Morphology

Surface

Control 72h Treatment

CellTox Green

LDH Glo

CellTiter Glo

CA
PTX
PARPi
others

Tumor (patient) classification

Sensitive, Partially Sensitive, Resistant

Centre de Lutte contre le Cancer François Baclesse

unicancer NORMANDIE - CAEN

Merci !

- Cécile BLANC-FOURNIER
- Mélanie BRIAND
- Emilie BROTIN
- Bénédicte CLARISSE
- Florence GIFFARD
- Alexandra LECONTE
- Justine LEQUESNE
- Pierre-Marie MORICE
- Florence JOLY
- Laurent POULAIN

UNICAEN UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

ARCAGY - GINECO

Les Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC)

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Anticipe

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

RÉGION NORMANDIE

Cancéropôle Nord-Ouest

CONTRE LE CANCER
LA LIGUE
101 comités