

## **GNS561, une nouvelle molécule orale en stade clinique, seul ou en combinaison avec un inhibiteur de PD-1, montre une activité anti-tumorale remarquable dans un modèle de carcinome hépatocellulaire chez la souris transgénique immunocompétente (ASVB)**

M. Rachid<sup>1</sup>, C. Serdjebi<sup>1</sup>, A. Tijeras-Raballand<sup>2</sup>, S. Brun<sup>1</sup>, C. Ansaldi<sup>1</sup>, E. Raymond<sup>1</sup>, P. Halfon<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Genoscience Pharma, Marseille, France

<sup>2</sup> AFR Oncology, Boulogne-Billancourt, France

**Introduction** : GNS561, une nouvelle molécule lysosomotropique actuellement étudiée dans un essai clinique international de Phase 1b/2a, montre une activité notable dans différents types de tumeurs, et plus spécifiquement dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) et le cholangiocarcinome intrahépatique (CCi). Le modèle de CHC murin transgénique ASV-B montre de nombreuses similarités avec un CHC humain se développant sur un foie sain avec notamment un phénotype multinodulaire, des anomalies des vaisseaux sanguins et une dédifférenciation vers un phénotype mésenchymateux. Ce modèle a été précédemment utilisé afin d'étudier l'efficacité et la toxicité de différents agents anti-tumoraux incluant des immunothérapies (Tijeras-Raballand A, AACR 2018). L'activité de GNS561 a ainsi été explorée en monothérapie ainsi qu'en combinaison avec un inhibiteur de PD-1 dans ce modèle de CHC transgénique immunocompétent.

**Matériels et Méthodes** : Après 8 semaines (W), 40 souris ASV-B ont été randomisées en 4 groupes de dix animaux en se référant au volume hépatique (VH) mesuré par échographie (US). Les animaux ont été traités soit par le véhicule (p.o.), GNS561 (p.o. 50 mg/kg/jour), un anticorps anti PD-1 de souris (i.p. 10 mg/kg/ deux fois par semaine [BIW]) ou par la combinaison de GNS561 (p.o. 50 mg/kg/jour) avec l'anti PD-1 (i.p. 10 mg/kg/BIW) pendant 8W. Le modèle ASV-B présentant un phénotype tumoral diffus, la croissance tumorale a été évaluée en mesurant le VH par US à 12 et 16W, par le nombre de macronodules hépatiques ainsi que par le poids du foie au sacrifice (W16).

**Résultats** : Le traitement a été bien toléré dans tous les groupes. A partir de W12, le VH était significativement plus faible dans le groupe GNS561 que dans le groupe contrôle ( $1.57 \pm 0.36$  mm<sup>3</sup> vs  $2.14 \pm 0.27$  mm<sup>3</sup>,  $p < 0.001$ ), démontrant un effet rapide de GNS561 sur l'inhibition de la croissance tumorale. Cet effet est maintenu jusqu'au sacrifice. A W16, GNS561 a montré un meilleur contrôle de la croissance tumorale comparé au véhicule et à l'anti-PD-1 sur le VH ( $3.99 \pm 1.14$  mm<sup>3</sup>,  $6.20 \pm 1.46$  mm<sup>3</sup> et  $6.26 \pm 1.13$  mm<sup>3</sup> respectivement,  $p < 0.01$ ), le poids des foies ( $3.51 \pm 1.03$  g,  $5.54 \pm 1.13$  g, et  $5.37 \pm 0.86$  g, respectivement,  $p < 0.001$ ) mais également sur le nombre de macronodules observés ( $45.1 \pm 10.3$ ,  $109.4 \pm 14.3$  et  $104.4 \pm 16.5$  respectivement,  $p < 0.001$ ). L'anti-PD-1 seul n'a montré aucun effet anti-tumoral. Cependant, à W16, la combinaison GNS561/anti-PD-1 a montré une meilleure efficacité sur le poids des foies ( $2.64 \pm 0.69$  g,  $3.51 \pm 1.03$  g,  $5.37 \pm 0.86$  respectivement,  $p < 0.05$ ) et sur le nombre de macronodules (>75% :  $25.2 \pm 7.9$ ,  $45.1 \pm 10.3$ ,  $104.4 \pm 16.5$  respectivement,  $p < 0.001$ ) comparé au GNS561 ou à l'anti-PD-1 en monothérapie. L'activité de GNS561, en monothérapie ou en combinaison est supérieure aux résultats historiquement observées avec le sorafénib sur ce même modèle (données non présentées).

**Conclusion** : GNS561 en monothérapie ou en combinaison avec un anti-PD-1 montre une puissante activité anti-tumorale avec forte diminution (>75%) du nombre de macronodules ainsi que du poids des foies. Une combinaison de GNS561 avec un anti-PD1 serait une option thérapeutique intéressante dans le traitement du CHC.