

P036: Résultats préliminaires de tolérance et pharmacocinétique d'une étude de Phase 1b « First-in-man » avec GNS561, nouvel agent lysosomotropique oral, chez des patients atteints de cancer primaire du foie à un stade avancé

Thomas Decaens¹, Ahmad H. Awada², James J. Harding³, Nuria Kotecki², Philippe Aftimos², Chantal Dreyer⁴, Christelle Ansaldi⁵, Madani Rachid⁵, Cindy Serdjebi⁵, Sonia Brun⁵, Philippe Halfon⁵, Ghassan K Abou-Alfa³, Eric Raymond^{4,5}

1. Service d'Hépatologie CHU Grenoble, France 2. Institut Jules Bordet, Bruxelles, Belgique 3. Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA 4. Hôpital Saint-Joseph, Paris, France 5. Genoscience Pharma, Marseille, France

1. Introduction

Le compartiment lysosomal constitue une cible d'intérêt majeur en oncologie. GNS561 est un nouvel agent anticancéreux oral, caractérisé par son lysosomotropisme. In vitro, il induit une dérégulation des lysosomes, entraînant l'inhibition de l'autophagie à un stade tardif, la perméabilisation de la membrane lysosomale et enfin la mort cellulaire par apoptose. GNS561 a démontré une activité significative dans différents modèles tumoraux (in vitro/in vivo), et particulièrement contre le carcinome hépatocellulaire (CHC) et le cholangiocarcinome intra-hépatique (CCA).

Nous reportons les résultats préliminaires de l'essai clinique de Phase 1b/2a visant à évaluer GNS561 chez des patients atteints de cancer primitif du foie à un stade avancé (NCT03316222).

2. Patients & Méthodes

Cette escalade de dose Phase 1b, non-randomisée, avec un seul bras de traitement suivant le schéma 3+3, prévoit l'inclusion de 36 patients maximum, avec des cycles de 28 jours. GNS561 est administré par voie orale à des patients adultes atteints de CHC ou CCA avancé confirmé histologiquement, après au moins une première ligne systémique. Les autres critères d'inclusion sont : tumeur mesurable selon RECIST 1.1, Child-Pugh A et ECOG ≤ 1.

Les objectifs sont d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique (PK) de GNS561, et de déterminer la dose recommandée pour la Phase 2 (RP2D). Les données préliminaires de tolérance, pharmacodynamique et PK présentées proviennent des patients inclus dans les quatre premières cohortes.

3. Résultats

Jusqu'en Août 2019, 14 patients ont été inclus dans l'étude parmi lesquels 11 sont évaluable (Figure 1).

Sur les 14 patients inclus (tableau 1), 8 patients ont été évalués par imagerie selon RECIST 1.1 afin de déterminer la réponse au traitement : 38% (n=3) étaient stables au début du Cycle 3, dont 2 avec une maladie toujours stable au début du Cycle 5 (Figure 2). Neuf patients (64%) patients ont interrompu le traitement pour progression de la maladie, 3 (21%) patients pour événements indésirables (EI) sévères et 2 patients (14%) sur décision de l'investigateur. Aucune toxicité dose-limitante n'a été observée.

Les EI les plus fréquents reliés à GNS561 sont des toxicités digestives (nausées, vomissements, et diarrhées), de la fatigue et des anomalies du bilan hépatique (Tableau 2). Les patients ont tous montré une exposition plasmatique et hépatique au GNS561, augmentant avec la dose. Les concentrations hépatiques sont au moins 200 fois supérieures aux concentrations plasmatiques (Figure 3). La cohorte de patients à 400 mg est actuellement en cours d'évaluation.



Figure 1. Flowchart de la Phase 1b



Tableau 2. Événements indésirables (EI) reliés au GNS561

| Type EI | Nombre d'EI | Nombre d'EI de grade ≥ 3 |
|----------------------------|-------------|--------------------------|
| Nausée | 12 (86%) | 0 |
| Vomissements | 9 (64%) | 0 |
| Diarrhées | 4 (29%) | 2 (14%) |
| Fatigue | 6 (43%) | 2 (14%) |
| Anémie | 1 (7%) | 0 |
| Déficit en zinc | 2 (14%) | 0 |
| Vision trouble | 1 (7%) | 0 |
| Douleurs abdominales | 1 (7%) | 0 |
| HTA | 1 (7%) | 0 |
| Hémorroïdes | 1 (7%) | 0 |
| Dyspnée | 1 (7%) | 0 |
| Anorexie | 1 (7%) | 0 |
| Élévation des ASAT | 2 (14%) | 1 (7%) |
| Élévation de la bilirubine | 1 (7%) | 0 |
| Élévation des ALAT | 1 (7%) | 1 (7%) |
| Douleurs néphrétiques | 1 (7%) | 0 |

Figure 3. Exposition plasmatique après un mois de traitement

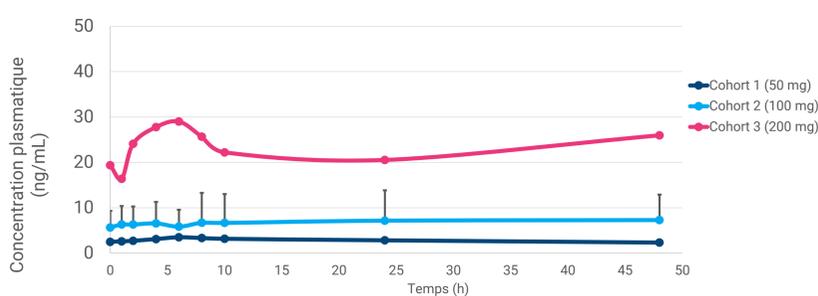
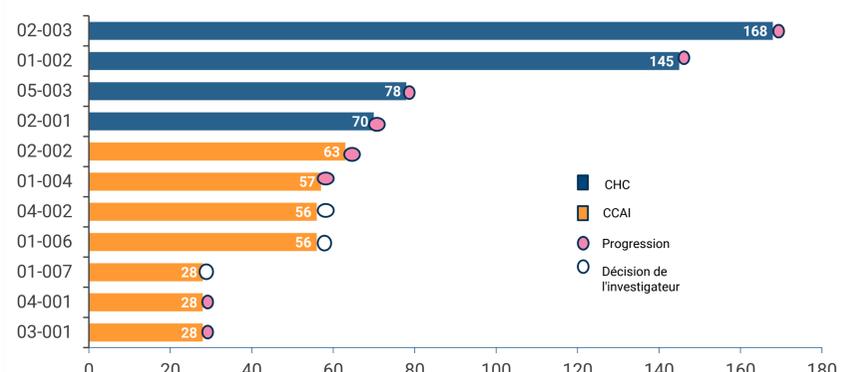


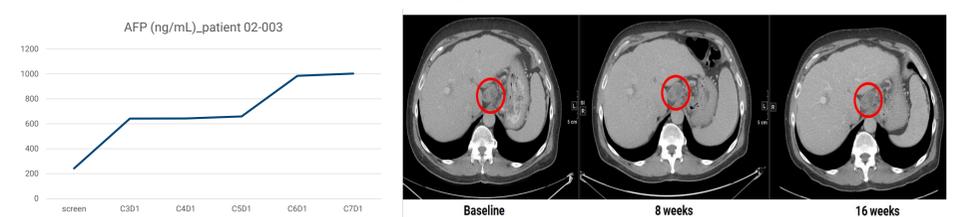
Tableau 1. Caractéristiques des patients inclus à la Baseline

| | 50 mg (N=4) | 100 mg (N=3) | 200 mg (N=3) | 400 mg (N=4) | Total (N=14) |
|---|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| Age median (années) | 54 (48-67) | 70 (69-80) | 66 (60-67) | 54 (31-80) | 63 |
| Male, n (%) | 3 (75%) | 2 (66%) | 3 (100%) | 3 (75%) | 11 (79%) |
| Pathologie | | | | | |
| CHC, n (%) | 1 (25%) | 2 (66%) | 1 (33%) | 2 (50%) | 6 (43%) |
| CCA, n (%) | 3 (75%) | 1 (33%) | 2 (66%) | 2 (50%) | 8 (57%) |
| ECOG | | | | | |
| 0, n (%) | 2 (50%) | 1 (33%) | 1 (33%) | 3 (75%) | 7 (50%) |
| 1, n (%) | 2 (50%) | 2 (66%) | 2 (66%) | 1 (25%) | 7 (50%) |
| Cirrhose | | | | | |
| oui, n (%) | 2 (50%) | 1 (33%) | 1 (33%) | 1 (25%) | 5 (36%) |
| non, n (%) | 2 (50%) | 2 (66%) | 2 (66%) | 3 (75%) | 9 (64%) |
| Nombre median de lignes antérieures de traitement | 1 (1-3) | 2 (1-5) | 1 (1-4) | 1,5 (1-5) | 1 (1-5) |
| Taille tumorale médiane (mm) - RECIST 1.1 | 107 (58-127) | 67 (30-96) | 89 (36-164) | 188 (150-200) | 106 (30-200) |

Figure 2. a. Durée de traitement (Jours) par patient



b. Patient 02-003: cinétique de l'AFP et Imagerie hépatique au cours du traitement par GNS561



4. Conclusion

Les données actuelles présentées montrent que GNS561, administré par voie orale, présente un profil de sécurité favorable, et des expositions systémique et hépatique tout au long du traitement. L'inclusion de patients dans la Phase d'Escalade de Dose se poursuit avant de démarrer la Phase d'Expansion, à la dose qui sera recommandée.



5. Références

- Remerciements: Nous remercions tous les patients ainsi que leur famille.
- Conflits d'intérêt: CA, MR, CS, SB, PH et ER sont des employés de Genoscience Pharma, le sponsor de l'étude.
- Contact: cansaldi@genosciencepharma.com