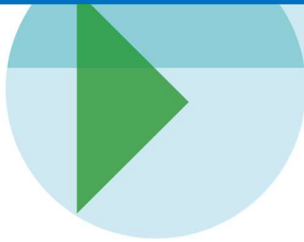


Sintesi del protocollo

of Clinical Trial



Il protocollo di uno studio clinico è un documento che spiega perché e come viene condotto uno studio.

Studio su S095035 come agente singolo e in combinazione, in partecipanti adulti con tumori solidi in stadio avanzato o metastatico con delezione di MTAP

Titolo scientifico completo: Sperimentazione clinica multicentrica di fase 1/2, in aperto, per valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica ed l'attività antineoplastica di S095035 (inibitore di MAT2A) come agente singolo e in combinazione, in partecipanti adulti con tumori solidi in stadio avanzato o metastatico con delezione omozigote di MTAP (numero UE della sperimentazione clinica: 2025-521249-25-00)

1

Perché viene condotto questo studio?

Questo studio intende valutare un nuovo farmaco oggetto di studio, S095035, come farmaco singolo o in combinazione con un altro farmaco, chiamato TNG462. I ricercatori valuteranno questi nuovi farmaci di studio in partecipanti affetti da tumori solidi in stadio avanzato che presentano una modifica specifica in un gene chiamato *MTAP*. Questa modifica è la perdita del gene *MTAP*. In termini scientifici si parla di una delezione. Si ritiene che la perdita di *MTAP* aiuti la crescita dei tumori.

Il gene *MTAP* produce un enzima (MTAP) che degrada una molecola chiamata MTA. Nei pazienti, affetti da tumore con perdita di *MTAP*, l'enzima non può essere prodotto. L'assenza dell'enzima MTAP porta ad un accumulo di MTA che influisce sulla normale funzione dell'enzima PRMT5.

S095035 agisce bloccando un enzima chiamato MAT2A. Bloccando l'enzima MAT2A, S095035 impedisce indirettamente all'enzima PRMT5 di funzionare, portando infine alla morte delle cellule tumorali. TNG462 agisce bloccando direttamente l'enzima PRMT5.

I ricercatori ritengono che, S095035 da solo o con TNG462 potrebbe impedire a queste cellule tumorali di crescere. Impedendo a PRMT5 di funzionare nelle cellule tumorali senza *MTAP*, S095035 da solo o con TNG462 potrebbe impedire a queste cellule tumorali di crescere.

2

Cosa stiamo cercando

Qual è l'obiettivo principale dello studio?

Parte 1 dello studio:

- Esaminare il profilo di sicurezza di S095035 in monoterapia e con TNG462 e se i partecipanti li tollerano.
- Trovare la dose più alta di S095035, in monoterapia e con TNG462, che i partecipanti possono assumere senza troppo rischio (dose massima tollerata).
- Trovare la dose di S095035 in monoterapia e con TNG462 che sia sicura ed efficace (la dose raccomandata) per l'uso nella Parte 2 dello studio.

Parte 2 dello studio:

- Verificare l'efficacia di S095035 da solo e con TNG462 nel trattamento del tumore.

Quali sono gli endpoint principali dello studio?

I ricercatori utilizzano gli endpoint di uno studio come misuratori per decidere se uno studio ha raggiunto o meno il suo obiettivo.

Parte 1 dello studio:

- Il numero di eventi medici indesiderati durante lo studio e la loro gravità.

Parte 2 dello studio:

- Percentuale di partecipanti in cui il tumore si riduce o scompare durante lo studio.

3

E per quanto riguarda gli altri obiettivi dello studio?

Quali sono gli altri obiettivi di questo studio?

- Comprendere come si comporta l'organismo nei confronti di S095035 e TNG462. Gli scienziati chiamano questa disciplina farmacocinetica (PK).
- Comprendere gli effetti e la modalità d'azione di S095035 da solo e con TNG462 sul tumore e sull'organismo del/la partecipante. Gli scienziati chiamano questa disciplina farmacodinamica (PD).
- Comprendere in che misura S095035 da solo e con TNG462 funziona sul tumore.
- Confermare la sicurezza della dose raccomandata di S095035 da solo e con TNG462.

Quali sono gli altri endpoint dello studio?

- Misurazioni di PK e PD, compresi i livelli di S095035, TNG462 e altre sostanze correlate al tumore nel sangue.
- Cambiamenti nelle dimensioni dei tumori, nella velocità con cui il tumore si riduce o scompare e per quanto tempo rimane di piccole dimensioni o assente.
- Per quanto tempo vivono i partecipanti dopo l'inizio del trattamento e per quanto tempo vivono senza che il loro tumore peggiori.
- Il numero di eventi medici indesiderati e la loro gravità.

4 Chi partecipa allo studio?

Per prendere parte allo studio, i partecipanti devono:

- Essere adulti con un'età pari o superiore a 18 anni.
- Essere affetti da tumori solidi con perdita di MTAP:
 - che si sono diffusi ai tessuti o ai linfonodi circostanti (ossia sono "avanzati") o ad altre parti del corpo (ossia sono "metastatici");
 - che sono peggiorati nonostante il trattamento e senza che vi sia alcun'altra terapia standard disponibile.
- Essere in grado di fornire un campione del loro tumore. Ciò comporta una procedura chirurgica minore per rimuovere un pezzo del tumore dal corpo, ovvero in termini scientifici una biopsia.

5 Come viene condotto lo studio?

Si tratta di uno studio detto "in aperto". Ciò significa che i medici ed i partecipanti sanno quale trattamento viene somministrato. I partecipanti

riceveranno S095035 da solo o in combinazione con TNG462. La partecipazione allo studio è completamente volontaria. I partecipanti possono cambiare idea e ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento, per qualunque motivo.

Lo studio prevede due parti. I partecipanti aderiranno alla Parte 1 o alla Parte 2.

Parte 1 dello studio: incremento della dose

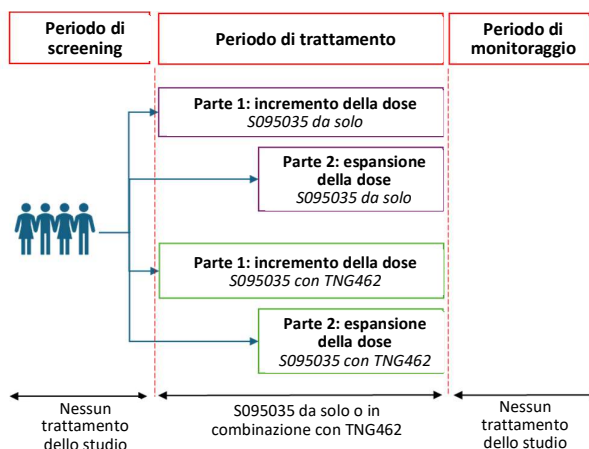
In questa parte i medici esamineranno livelli di dose crescenti di S095035 da solo o con TNG462 in piccoli gruppi di partecipanti, al fine di stabilire la dose raccomandata per la Parte 2 dello studio.

Parte 2 dello studio: espansione della dose

In questa parte dello studio, i medici somministreranno la dose raccomandata stabilita nella Parte 1 dello studio a un gruppo più ampio di partecipanti.

I medici continueranno a monitorare attentamente i partecipanti. Ciò li aiuterà ad ottenere maggiori informazioni sull'efficacia di S095035, da solo e con TNG462, e sui rispettivi effetti collaterali. Gli effetti collaterali sono eventi medici indesiderati che si verificano a causa dei trattamenti di studio.

Il disegno dello studio è mostrato nello schema sotto:



6 Quali sono i trattamenti e gli esami utilizzati nello studio?

I partecipanti riceveranno S095035 da solo o con TNG462 sotto forma di compresse da assumere per bocca una volta al giorno. I partecipanti assumeranno i trattamenti in cicli di 28 giorni. Questi cicli di 28 giorni saranno ripetuti fino a quando il/la partecipante trarrà beneficio dal trattamento oppure fino a quando il tumore peggiorerà o il/la partecipante manifesterà effetti collaterali gravi. Il/La partecipante può anche

decidere di interrompere il trattamento in qualsiasi momento. Il dosaggio e se i partecipanti assumono S095035 da solo o con TNG462 dipende dal gruppo di studio in cui si trova il/la partecipante.

I partecipanti si recano regolarmente dai medici per sottoporsi a controlli che hanno lo scopo di monitorare attentamente la sicurezza dei trattamenti di studio e il loro funzionamento. Questi controlli includeranno esami del sangue, scansioni per osservare i tumori e altri controlli dello stato di salute. I tipi di test ed esami, a cui i partecipanti si sottopongono durante le loro visite, dipendono ovviamente dal tipo di tumore in esame. I medici potranno chiedere ai partecipanti di fornire una biopsia.

7

Quali sono i possibili rischi e benefici?

La malattia del/la partecipante potrebbe o meno migliorare grazie al trattamento dello studio. In ogni caso, i partecipanti saranno attentamente monitorati a livello medico. I risultati di questo studio aiuteranno i ricercatori ad approfondire le conoscenze sui farmaci di studio. Studi come questo, infatti, hanno il potenziale di portare allo sviluppo in futuro di trattamenti migliori per le persone affette da patologie simili.

I ricercatori hanno progettato lo studio in modo che fosse sicuro, riducendo al minimo rischi e/o disagi per i partecipanti. Lo studio prevede rigorose regole di sicurezza e controlli regolari. Come tutti i farmaci, S095035 e TNG462, possono causare effetti collaterali. I medici dello studio informeranno i partecipanti circa gli effetti collaterali noti di S095035 e TNG462 ed i possibili effetti collaterali evidenziati su studi condotti su esseri umani ed animali o sulle conoscenze derivanti da farmaci simili. Sarà prestata la massima attenzione per evitare che accadano. Se si dovessero verificare effetti collaterali, i medici dello studio si prenderanno cura dei partecipanti fino alla loro risoluzione.

Il consenso informato illustra in modo dettagliato benefici, rischi ed effetti collaterali. Si tratta di un documento che fornisce alle persone le informazioni necessarie per decidere se desiderano partecipare o meno allo studio.