

## TRANSLATION CLINICAL TRIAL DOCUMENT

Novartis Pharma

Page 1/19

Document d'information et Formulaire de consentement  
Etude Principale et études exploratoires incluant l'amendement 2  
Version française du 23 janvier 2014 traduite et adaptée à partir de la  
Version anglaise du 2 décembre 2013

Code Produit : STI571  
Etude : CSTI571X2103

N° Eudract : 2012-003273-25

**DOCUMENT D'INFORMATION**  
**ETUDE PRINCIPALE, ETUDE EXPLORATOIRE GENETIQUE DES BIOMARQUEURS,**  
**ETUDE EXPLORATOIRE OPTIONNELLE GENETIQUE DES BIOMARQUEURS ET**  
**ETUDE EXPLORATOIRE DE PHARMACOCINETIQUE**

*(Original pour le médecin-investigateur, copie à remettre au patient)*

**Etude multicentrique, de phase Ib, de recherche de dose de l'association de l'imatinib avec l'inhibiteur oral de la phosphatidyl-inositol 3-kinase (PI3K), BYL719, chez des patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), après échec d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib.**

Promoteur : Novartis Pharma Services AG

Demandeur : Novartis Pharma S.A.S.

Etude de phase Ib

Madame, Monsieur,

Il vous a été proposé de participer à une étude clinique. Le médecin qui vous suivra pendant l'étude est appelé médecin-investigateur. Cette recherche clinique est à l'initiative du laboratoire Novartis Pharma, promoteur de cette étude.

Avant que vous ne décidiez de participer à cette étude (et de dater et signer le formulaire de consentement), il vous est demandé de lire attentivement ces pages. Elles vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de l'étude. N'hésitez pas à poser des questions au médecin-investigateur car il est là pour y répondre. En effet, il est important pour vous de bien comprendre les objectifs de l'étude et les éventuels bénéfices, risques et contraintes qu'elle pourrait vous occasionner. Vous pouvez prendre le temps nécessaire pour vous décider à participer ou non à cette étude clinique. Et si vous le souhaitez, vous pouvez en discuter avec vos amis, votre famille ou votre médecin traitant avant de prendre votre décision.

### CONTEXTE/ OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les tumeurs mésoenchymateuses les plus courantes du tube digestif. Elles peuvent apparaître tout au long du tube digestif avec une prédominance à l'estomac et à l'intestin grêle. Le traitement initial consiste en une intervention chirurgicale. Cependant, la chirurgie à elle seule ne permet pas toujours la guérison complète puisque il existe une fréquence importante de récurrence de l'ordre de 50% dans les deux ans et de 90% suite une seconde intervention chirurgicale.

L'imatinib (dont le nom commercial est Glivec®) a grandement amélioré la survie des patients ayant une GIST.

Néanmoins, le traitement des GIST métastatiques reste un domaine aux besoins médicaux non encore totalement satisfaits. Chez les patients dont la maladie a progressé au cours du traitement de 1ère ligne par imatinib ou qui sont intolérants à l'imatinib, le sunitinib est le seul traitement de 2ème ligne disponible. Actuellement, hormis aux Etats-Unis où un nouvel agent, le régorafénib, a été autorisé en traitement des GIST avancées ou métastatiques, il n'existe aucune option thérapeutique approuvée pour les patients atteints de GIST après échec d'un traitement par imatinib suivi d'un traitement par sunitinib. Il reste donc un important besoin médical pour les patients ayant un profil similaire au vôtre.

Cette étude clinique a pour objectif de déterminer la faisabilité de l'administration de l'association d'imatinib avec du BYL719 chez des patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) à un stade avancé, après échec d'au minimum deux lignes de traitement antérieur. Pour les patients de la phase d'expansion, il ne faudra pas dépasser plus de 3 lignes de traitement antérieur comprenant obligatoirement un traitement par imatinib, suivi d'un traitement par

**INFORMATION DOCUMENT AND CONSENT FORM**  
**PRINCIPAL AND EXPLORATORY STUDIES including amendment 2**  
**French version 23<sup>rd</sup> January 2014,**  
**translated and adapted from the English version (2<sup>nd</sup> December 2013)**

**Product Code: STI571**  
**Study: CSTI571X2103**  
**25**

**Eudract Number: 2012-003273-**

**INFORMATION DOCUMENT**  
**PRINCIPAL STUDY, GENETIC EXPLORATORY STUDY OF BIOLOGICAL MARKERS,**  
**OPTIONAL GENETIC EXPLORATORY STUDY OF BIOLOGICAL MARKERS AND**  
**EXPLORATORY STUDY OF PHARMACOKINETICS**

*(Original copy to be retained by Principal Investigator, copy to be given to the patient)*

**A Dose-finding Phase Ib Multicenter Study of Imatinib in Combination With the Oral Phosphatidyl-inositol 3-kinase (PI3K) Inhibitor BYL719 in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Who Failed Prior Therapy With Imatinib and Sunitinib**

**Sponsor: Novartis Pharma Services AG**  
**Initiated by: Novartis Pharma S.A.S**  
**Study Phase Ib**

Dear Sir/Madam

You have been invited to take part in a clinical trial. The Doctor that will follow your progress throughout the trial is called the 'Principal Investigator'. This clinical trial has been initiated by the Novartis Pharma pharmaceutical company, who are also sponsoring the trial.

Before deciding whether or not to participate in this trial (and before signing and dating the consent form) we ask you to carefully read this document. It will give you all the necessary information about the different phases of the trial. Please do not hesitate to ask the Principal Investigator any questions you may have – he/she is there to answer all your queries. It is, after all, imperative that you fully understand the objectives of the trial and the potential benefits, risks and constraints you may experience. Please take as much time as you need to decide whether or not you wish to take part. You are also welcome to discuss it with your friends, family or GP before making your final decision.

### CONTEXT / OBJECTIVES OF THE TRIAL

Gastrointestinal stromal tumours are the most common mesenchymal tumours of the digestive tract. They can be found along the whole length of the digestive tract, although they are most common in the stomach and the small intestine. Initial treatment consists of surgical intervention. However surgery alone does not guarantee complete recovery as the risk of re-occurrence is as high as 50% within the first two years, and as high as 90% after additional surgery.

Imatinib (commercially known as Glivec) has greatly improved survival rates amongst patients with gastrointestinal stromal tumours.

## TRANSLATION CLINICAL TRIAL DOCUMENT

Nevertheless, the treatment of gastrointestinal stromal tumours still requires more research. In patients that have seen the progression of the disease, despite treatment with the first-line drug Imatinib, or for those who demonstrate intolerance to this drug, Sunitinib is currently the only 2nd-line treatment available. Other than in the United States, where a new drug (Regorafenib) has been authorised for use in patients with metastatic or advanced gastrointestinal stromal tumours, there is currently no other approved treatment available for the disease once treatment with Imatinib and Sunitinib have been shown to be unsuccessful. There are, therefore, important medical reasons why patient profiles, similar to yours, are important for our research.

The objective of this clinical trial is to determine the feasibility of administering Imatinib together with BYL719 in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours where first and second-line treatments have failed. For patients in the expansion phase no more than three lines of treatment should have been attempted, which must have included Imatinib treatment, followed by treatment with Sunitinib. This will allow researchers to establish the maximum tolerated dosage and/or the recommended dosage for use in future studies.