

RÉSUMÉ court

NOM DE L'ÉTUDE	BIG G-122 PRODIGE 94
NUMERO Eu CT	2023-506753-38-00
TITRE	Intervention sur le microbiome intestinal avec EXL01 en association avec nivolumab et FOLFOX en traitement de première ligne pour les patients atteints de cancer gastrique métastatique PD-L1 CPS ≥ 5 : Une étude GERCOR de phase II randomisée (BIG).
PROMOTEUR	GERCOR 151, rue du faubourg Saint Antoine 75011 PARIS
INVESTIGATEUR COORDINATEUR	Pr Romain COHEN Département d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France
INTRODUCTION ET RATIONNEL DE L'ÉTUDE	<p>La fréquence et la gravité du cancer gastrique en fait le cinquième cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la troisième cause de décès par cancer. La plupart des cas (plus de 65%) sont encore diagnostiqués à un stade avancé et les taux de survie globale (SG) à 5 ans compris entre 5 et 20 %.</p> <p>Le développement de l'immunothérapie a permis grâce aux résultats de plusieurs études de valider la demande d'utilisation du nivolumab en association avec une chimiothérapie en traitement de première ligne dans le cancer œsogastrique métastatique avancé présentant un score CPS de PD-L1 ≥ 5 auprès de l'EMA (Agence Européenne du médicaments).</p> <p>Au moins les deux tiers des patients atteints d'un cancer gastrique métastatique connaîtront une progression de la maladie (PD) ou décéderont dans l'année suivant le diagnostic (SSP à 12 mois des patients traités avec le nivolumab plus la chimiothérapie dans le cadre de l'essai CheckMate-649 : 36%) en raison notamment des mécanismes propres aux tumeurs qui favorisent la résistance aux immunothérapies.</p> <p>Le microbiome intestinal est un régulateur majeur extrinsèque des réponses à l'immunothérapie. Des études menées, chez les souris ont montré que la composition du microbiome intestinal module l'activité thérapeutique de l'immunothérapie, et l'administration de certaines bactéries commensales ou de la transplantation de microbiote fécal favorisent l'efficacité des anti-PD-1 chez les souris porteuses de mélanome, en particulier la bactérie <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>.</p> <p>Dans deux études de phase I indépendantes, la transplantation chez les patients de microbiote fécal issu du microbiote fécal de patients répondeurs à une thérapie anti-PD-1 a permis de contourner la résistance de la thérapie anti-PD-1 chez les patients atteints de mélanome.</p> <p>Ces essais ont montré que la transplantation de microbiote fécal était associée à des changements dans la composition du microbiome avec une augmentation de plusieurs espèces clés, notamment <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>, qui a été régulièrement associée à la sensibilité à l'immunothérapie. EXL-01 est une souche unique bien caractérisée et non modifiée de <i>F. prausnitzii</i>, une bactérie commensale de l'intestin dont l'enrichissement est associé à une réponse favorable aux immunothérapies. On estime que l'administration orale d'EXL01 en combinaison avec une immunothérapie pourrait apporter une aide au traitement pour améliorer l'efficacité de l'immunothérapie chez les patients. L'abondance de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> chez les individus en bonne santé et dans les transplantations fécales de microbiote suggère que cette approche est sûre.</p>
BUT DE L'ETUDE	Évaluer EXL01 en association avec nivolumab et FOLFOX en traitement de première ligne chez les patients atteints de PD-L1 CPS ≥ 5 gastrique avancé.

CATEGORIE	Catégorie 2
PHASE CLINIQUE	Phase II
MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL	EXL01
MÉDICAMENTS AUXILLAIRES	Nivolumab, acide Folinique, 5 fluorouracile et oxaliplatine
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	
Objectif	Critère d'évaluation
Primaire	
Evaluer le taux de réponse objective (ORR) à 4 mois dans le bras expérimental	ORR à 4 mois (critères RECIST v1.1) dans le bras expérimental
Secondaire	
Les objectifs secondaires seront étudiés dans le bras expérimental (association nivolumab plus FOLFOX avec EXL01) et le bras contrôle (association nivolumab plus FOLFOX sans EXL01) sauf mention spécifique	
Évaluer l'innocuité des traitements	Effets indésirables (EI) / effets indésirables graves [EIG] (NCI CTCAE v 5.0) jusqu'à 24 mois de traitement
Évaluer la Survie Sans Progression (SSP)	SSP selon les critères RECIST v 1.1 et iRECIST jusqu'à 24 mois de traitement
Évaluer les taux de SSP à 1 an et à 2 ans selon les critères RECIST v 1.1 et iRECIST (immune RECIST)	SSP à 1 an et à 2 ans selon les critères RECIST v 1.1 et iRECIST
Évaluer la Survie Globale (SG)	SG des patients jusqu'à 3 ans après le début du traitement
Évaluer le taux de SG à 2 ans et à 3 ans	SG à 2 ans et à 3 ans
Évaluer le meilleur taux de réponse objective ORR selon les critères RECIST v 1.1	ORR selon les critères RECIST v 1.1 jusqu'à 24 mois de traitement
Évaluer la durée de la réponse (DoR)	DoR jusqu'à 3 ans après le début du traitement
Exploratoires	
Dans le bras expérimental	
Évaluer l'association entre l'immunogénicité de l'EXL01 et les paramètres d'efficacité et de sécurité	Paramètre d'immunogénicité d'EXL01 sur l'efficacité et la sécurité
Dans les 2 bras de l'étude	
Évaluer les changements dans le sang périphérique et les marqueurs sériques comme les sous-populations de cellules T, les cellules suppressives dérivées de la myéloïde (MDSC) et d'autres marqueurs liés à l'immunité.	Modifications, au cours du traitement à M2, M4 et M11 ou à progression par rapport à la baseline, dans le sang périphérique et les marqueurs sériques, tels que les sous-populations de cellules T, les cellules suppressives d'origine myéloïde (MDSC) et les changements dans les marqueurs liés à l'immunité

Explorer les biomarqueurs potentiels associés à l'efficacité clinique (SG, SSP et ORR) et/ou à l'incidence des effets indésirables (El's) des traitements en analysant les mesures des biomarqueurs dans le microenvironnement tumoral (par ex. PD-L1 CPS et autres biomarqueurs potentiels) et en périphérie (par ex. sang, selles) en comparaison avec les résultats cliniques.	Efficacité clinique (SG, SSP et ORR) et incidence des effets indésirables (El's)	
Explorer l'impact des traitements sur la composition du microbiote intestinal,	Composition du microbiote intestinal à Baseline et M2.	
Explorer l'impact d'une gastrectomie antérieure sur l'efficacité et la tolérance des traitements	Impact d'une gastrectomie antérieure sur l'efficacité et la tolérance des traitements	
SCHÉMA DE L'ÉTUDE	Etude de phase II randomisée et non comparative chez des patients atteints d'un cancer gastrique avancé PD-L1 CPS ≥ 5 afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du nivolumab et de FOLFOX en association avec EXL01 en traitement de première ligne avec administration du traitement jusqu'à la PD, jusqu'à une toxicité inacceptable ou pour une durée maximale de 24 mois (52 cycles).. Randomisés dans un ratio 2:1 dans le bras nivolumab et FOLFOX plus EXL01 (bras expérimental) ou dans le bras nivolumab et FOLFOX (bras contrôle).	
CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION	<p>Critères d'inclusion</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Formulaire de consentement éclairé daté et signé obtenu avant toutes procédures de l'étude, 2. Les patients doivent être désireux et capables de se conformer aux visites prévues, au programme de traitement, aux tests biologiques et aux autres exigences de l'étude, <p>Population de l'étude</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Cancer gastrique inopérable, avancé ou métastatique ou carcinome de la jonction gastro-œsophagienne ou de l'œsophage distal et adénocarcinome prédominant confirmé histologiquement, 4. Expression de PD-L1 avec un score positif combiné (PD-L1 CPS) ≥ 5, 5. Aucun traitement systémique antérieur du cancer administré pour la maladie avancée non résécable ou métastatique, 6. Au moins une lésion mesurable évaluée par tomodensitométrie (CT) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) selon RECIST v 1.1 et faisabilité d'évaluations radiologiques répétées ; dans les 28 jours précédant la randomisation, 7. ECOG PS de 0 ou 1, 8. Fonction hématologique et d'organe adéquate, définie par les résultats des tests de laboratoire suivants, obtenus dans les 14 jours précédant la randomisation/le début du traitement de l'étude : <ul style="list-style-type: none"> a. Leucocytes $\geq 2000/\mu\text{L}$; b. Polynucléaires neutrophiles $\geq 2000/\mu\text{L}$; c. Plaquettes $\geq 100\,000/\mu\text{L}$; d. Hémoglobine $\geq 9,0\text{ g/dL}$; e. Albumine sérique $\geq 30\text{ g/L}$; f. Taux de créatinine sérique $\leq 150\text{ }\mu\text{M}$ et clairance de la créatinine calculée (Cockcroft-Gault) $> 50\text{ ml/minute}$, g. Bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ la limite normale supérieure (ULN) ; h. Alanine aminotransférase (ALT) $\leq 3,0 \times$ ULN (ou $\leq 5,0 \times$ ULN en présence de métastases hépatiques) ; i. Aspartame aminotransférase (AST) $\leq 3,0 \times$ LSN (ou $\leq 5,0 \times$ LSN en présence de métastases hépatiques) ; 	

BIG G-122 PRODIGE 94

- j. Potassium $\geq 1,0 \times$ la limite inférieure de la normale (LLN),
- k. Magnésium $\geq 1,0 \times$ LLN,
- l. Calcium $\geq 1,0 \times$ LLN,
- 9. Intervalle QT corrigé ≤ 450 msec pour les hommes et ≤ 470 msec pour les femmes,
- 10. Disponibilité d'un échantillon représentatif de tissu tumoral pour la recherche translationnelle exploratoire
- 11. Inscription dans un système national de soins de santé (PUMa-Protection Universelle Maladie incluse).

Âge et statut reproductif

- 12. Âge ≥ 18 ans,
- 13. Les femmes ne doivent pas être enceintes, ni allaiter, ni prétendre concevoir un enfant pendant l'étude,
- 14. Statut reproductif :
 - a. Les femmes en âge de procréer (WOCBP) doivent présenter un test de grossesse sérique négatif dans les 72 heures précédant le début de l'administration du médicament à l'étude,
 - b. Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode adéquate de contraception ou de contrôle des naissances pendant toute la durée du traitement à l'étude et 5 mois (nivolumab), 9 mois (oxaliplatine), 6 mois (5-FU) ou au moins 1 mois (EXL01) après l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude au patient,
 - c. Les hommes fertiles et sexuellement actifs avec WOCBP doivent accepter de suivre les instructions relatives aux méthodes de contraception pendant toute la durée du traitement à l'étude et 6 mois (nivolumab, oxaliplatine ou 5-FU) ou au moins 1 mois (EXL01) après la dernière dose du traitement à l'étude. En outre, les hommes doivent accepter de s'abstenir de tout don de sperme pendant cette période.

Critères d'exclusion

Exceptions relatives aux maladies cibles

- 1. Statut HER-2 positif connu, ou statut HER-2 inconnu avant l'inclusion,
- 2. Métastases cérébrales actives ou antécédents connus de localisation carcinomateuse leptoméningée,
- 3. Ascite qui ne peut être contrôlée par des interventions appropriées,

Critères d'exclusion liés aux antécédents médicaux et aux maladies concomitantes

- 4. Maladie antérieure active au cours des 3 dernières années, à l'exception des cancers localement curables qui ont été apparemment guéris, tels que le cancer de la peau basocellulaire ou squameuse, le cancer superficiel de la vessie ou le carcinome in situ de la prostate, du col de l'utérus ou du sein,
- 5. Les maladies auto-immunes actives, connues ou suspectées ; le diabète sucré de type I, l'hypothyroïdie ne nécessitant qu'une substitution hormonale, les troubles cutanés (tels que le vitiligo, le psoriasis ou l'alopecie) ne nécessitant pas de traitement systémique ou les affections qui ne devraient pas réapparaître en l'absence d'un facteur déclenchant externe sont autorisés,
- 6. Maladie pulmonaire interstitielle symptomatique ou susceptible d'interférer avec la détection ou la prise en charge d'une toxicité pulmonaire suspectée d'être liée au traitement,

BIG G-122 PRODIGE 94

7. Traitement antérieur par un anticorps anti-PD(L)1, anti-LAG-3 ou anti-CTLA-4, ou par tout autre anticorps ou médicament ciblant spécifiquement la co-stimulation des lymphocytes T ou les voies de contrôle immunitaire, y compris un traitement antérieur par des vaccins antitumoraux ou d'autres agents antitumoraux immunostimulants,
8. État nécessitant un traitement systémique par corticostéroïdes (>10 mg par jour d'équivalent prednisone) ou par d'autres médicaments immunosuppresseurs dans les 14 jours (2 semaines) précédent la randomisation. Les stéroïdes inhalés ou topiques et les doses de stéroïdes de remplacement surrénalien > 10 mg par jour d'équivalent prednisone sont autorisés avant la randomisation en l'absence de maladie auto-immune active,
9. Persistance d'une toxicité (The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event [NCI CTCAE] v 5.0) de grade >1 liée à des traitements anticancéreux antérieurs,
10. Chirurgie majeure dans les 28 jours (4 semaines) précédent la première dose du traitement à l'étude,

Note : Les participants ayant subi une intervention chirurgicale >4 semaines avant la sélection doivent avoir récupéré de manière adéquate de toute toxicité et/ou complication de l'intervention chirurgicale ou du traumatisme avant de commencer l'intervention de l'étude.

11. Thérapie antitumorale concomitante non planifiée (par exemple, chimiothérapie, thérapie moléculaire ciblée, radiothérapie, immunothérapie),

Critères d'exclusion relatifs à EXL01

12. Obstruction gastro-intestinale, mauvaise observance de prise orale, difficultés à prendre des médicaments par voie orale ou difficultés à avaler ; les sondes nasogastriques ne sont pas autorisées,
 13. Malabsorption gastro-intestinale connue,
 14. Participation actuelle ou participation antérieure à une étude avec un traitement expérimental dans les 28 jours précédent la première dose du traitement de l'étude,
- Note : Les participants qui sont entrés dans la phase de suivi d'une étude expérimentale peuvent participer à condition qu'il se soit écoulé au moins 3 mois depuis la dernière dose de l'agent expérimental précédent,
15. Transplantation antérieure de moelle osseuse allogénique ou transplantation antérieure d'un organe solide,
 16. Transplantation de microbiote fécal dans les 3 mois précédent la sélection,
 17. Les probiotiques ou les suppléments prébiotiques ne sont pas autorisés pendant l'étude,
 18. Consommation excessive d'alcool : une consommation modérée, définie comme ne dépassant pas 1 verre par jour pour les femmes et 2 verres par jour pour les hommes, est autorisée,
 19. Allergie et/ou hypersensibilité connue à l'un des composants ou excipients des traitements de l'étude (nivolumab, EXL01, ou tout autre produit probiothérapeutique vivant, ne doit pas recevoir EXL01)
 20. Antécédents connus ou infection parasitaire gastro-intestinale nouvellement diagnostiquée dans les 3 mois précédent la sélection,
 21. Maladie inflammatoire intestinale active (maladie de Crohn, recto-colite hémorragique, maladie cœliaque) ou toute maladie intestinale chronique grave avec diarrhée incontrôlée, ou toute autre maladie inflammatoire nécessitant des médicaments anti-inflammatoires (en accord avec le critère de non-inclusion n°08),

Critères d'exclusion liés à la chimiothérapie

BIG G-122 PRODIGE 94

	<p>22. Virus de l'hépatite B (VHB), virus de l'hépatite C (VHC) et/ou infection par le virus de l'immunodéficience humaine (anticorps VIH 1/2) actifs ou chroniques. Les participants sont éligibles s'ils :</p> <p>23. Utilisation de tout vaccin vivant (atténué) dans les 28 jours (4 semaines) précédant la randomisation, pendant la durée de l'étude ; les vaccins vivants comprennent, sans s'y limiter, les vaccins suivants : fièvre jaune, varicelle, zona, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus, grippe,</p> <p>24. Utilisation continue ou concomitante du médicament antiviral sorivudine ou de ses analogues chimiquement apparentés, tels que la brivudine,</p> <p>25. Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (dosage de l'uracilémie >16ng/ml), les résultats du dosage de l'uracilémie doivent être disponibles avant l'inclusion,</p> <p>26. Toute condition qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait interférer avec l'évaluation du produit expérimental ou l'interprétation de la sécurité du patient ou des résultats de l'étude,</p> <p>27. Neuropathie périphérique sensorielle connue avec altération fonctionnelle (en accord avec le critère de non-inclusion n°9) avant le premier traitement, selon le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'oxaliplatine,</p> <p>28. Infection potentiellement grave connue, selon le RCP du 5-FU,</p> <p>29. Présence d'une maladie cardiaque active cliniquement significative ou d'un infarctus du myocarde dans les 6 mois compte tenu de la cardiotoxicité du 5-FU, selon le RCP du 5-FU,</p> <p>30. Antécédents connus d'hypersensibilité au 5-FU, à l'oxaliplatine, ou à la leucovorine, ou à l'un de leurs excipients, selon les RCP de ces produits</p> <p>Critères d'exclusion liés à des questions géographiques, sociales et juridiques</p> <p>31. Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'étude pour des raisons géographiques, sociales ou psychiatriques,</p> <p>32. Patient sous régime de protection juridique (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice) ou décision administrative ou incapable de donner son consentement.</p>
TRAITEMENT DE L'ÉTUDE	<p>Les patients seront randomisés dans un ratio 2:1</p> <p>Bras expérimental - Nivolumab, FOLFOX et EXL01</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab 240 mg IV, toutes les 2 semaines, • FOLFOX (oxaliplatine 85 mg/m², leucovorine 400 mg/m², bolus de 5-FU 400 mg/m², 5-FU continu 2400/m² en 46 heures), toutes les 2 semaines, • EXL01 voie orale 1 gélule/par jour en continu, à partir du premier jour de chaque traitement par FOLFOX/nivolumab à jeun soit une heure avant ou 2 heures après un repas. <p>Les raisons d'arrêt de EXL01 sont détaillées dans le protocole</p> <p>Bras de contrôle - Nivolumab et FOLFOX</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab 240 mg IV, toutes les 2 semaines, • FOLFOX (oxaliplatine 85 mg/m², leucovorine 400 mg/m², bolus de 5-FU 400 mg/m², 5-FU continu 2400/m² en 46 heures), toutes les 2 semaines,
NOMBRE DE PATIENTS	120 patients
CALENDRIER PREVISIONNEL DE L'ETUDE ET DUREE DE PARTICIPATION DES PATIENTS	<p>Estimation des inclusions : 5 patients/ mois</p> <p>Durée des inclusions prévisible : 24 mois.</p> <p>Suivi par patient : 3 ans à partir de l'inclusion</p> <p>Durée totale de l'étude : 5 ans.</p> <p>Début de l'étude (début de l'inclusion) : 1^{er} semestre 2024.</p>

**RECHERCHE
TRANSLATIONNELLE**

Tableau. Périodes de collecte des échantillons de sang, selles et tissu tumoral pour la recherche translationnelle.

		Baseline	S8 = M2	S16 = M4	S24 = M6	S48 ou à la fin du traitement si avant S48 (M11)	PD
Exigences	Échantillon						
obligatoire	Sang (plasma)	X	X		X	X	
obligatoire	Sang (PBMC)	X	X		X	X	
Obligatoire	Fécal	X	X			X	X
Obligatoire	Tissu tumoral (issu du diagnostic initial – tissu tumoral archivé)	X					
Facultatif	Biopsie tumorale par fibroscopie			X ENTRE S8 ET S16*			

**ANALYSES
STATISTIQUES POUR
L'OBJECTIF
PRINCIPAL**

Etude randomisée à 2 bras non comparatifs.

La randomisation sera stratifiée sur les facteurs suivants :

- niveau d'expression de PD-L1 (PD-L1 CPS \geq 5 to <10 versus \geq 10),
- Centre,
- Gastrectomie antérieure (Oui versus non).

Intérêt du bras contrôle : vérification du bon calibrage de l'hypothèse H0 fixée dans le bras expérimental pour l'objectif principal et données contrôles pour les objectifs secondaires et études ancillaires.

Bras Expérimental : démontrer que le taux de patients présentant une réponse objective 4 mois après la randomisation (P) est supérieur à 60% (P0) qui ne serait pas satisfaisant (essai CheckMate-649)..

L'étude a été élaborée pour tester les hypothèses suivantes avec un plan de Fleming à deux étapes dans le bras expérimental : H0 : P \leq P0 versus H1 : P \geq P1 avec P1 = 75%

L'hypothèse concernant un taux de ORR intéressant à 4 mois de 60 % est basée sur le taux de ORR observé dans l'étude CheckMate-649

Selon un plan de Fleming en 2 étapes avec : α : 5 % et β : 20% ; 72 patients évaluables pour le statut ORR à 4 mois après la randomisation, **devront être randomisés dans le bras expérimental.**

Étape 1 : analyse intermédiaire précoce des données de futilité et de sécurité sur les 20 premiers patients évaluables pour le Critère de jugement principal dans le bras expérimental.

Si l'étape 1 n'identifie pas de futilité et que la sécurité du patient est garantie, le traitement sera considéré comme intéressant pour une évaluation ultérieure, nous poursuivrons avec 52 patients supplémentaires alloués au bras expérimental pour **l'analyse finale (Étape 2)** qui sera réalisée sur les 72 premiers patients évaluables pour le Critère de jugement principal dans le bras expérimental.

Avec un taux attendu de 10% de patients non évaluables ou perdus de vue à 4 mois, 120 patients seront inclus et afin de respecter la randomisation de 2:1, 80 patients randomisés dans le bras expérimental et 40 patients dans le bras contrôle.

L'analyse primaire de l'objectif principal dans le bras expérimental se fera selon le principe de l'intention de traité modifiée c'est-à-dire en considérant l'ensemble des patients randomisés quel que soit le respect des critères d'inclusions ou de non-inclusion qui ont reçu au moins une dose de traitement alloué par la randomisation

COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT	<p>Comité de surveillance des données et de la sécurité (DSMB) prévu pour assurer une surveillance continue des données et de la sécurité.</p> <p>Date de réunion :</p> <p>DSMB n°1 : sera réalisé après 2 cycles de traitement chez les 10 premiers patients du bras expérimental. Le recrutement sera suspendu après l'inclusion du 10ème patient dans le bras expérimental. L'évaluation du DSMB aura lieu dans les 15 jours suivant la fin du deuxième cycle de traitement du 10ème patient inclus. Les résultats de sécurité et l'avis du comité seront transmis à l'ANSM sous la forme d'une modification substantielle pour autorisation. Le recrutement reprendra après réception de l'autorisation de l'ANSM.</p> <p>Le 04/06/2025, le comité a accordé l'autorisation de reprendre le recrutement avec des inclusions inconditionnelles.</p> <p>DSMB n°2 : 1 an après le début de l'étude ou après l'inclusion des 10 premiers patients dans le bras expérimental avec un suivi de 4 mois, en fonction de l'événement qui se produira en premier.</p>
RAPPORT BENEFICES/RISQUES	<p>Les risques sont inhérents aux profils de tolérance de EXL01, du nivolumab, du 5-fluorouracile, de l'acide folinique et de l'oxaliplatine. Ces médicaments peuvent provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tous les patients.</p> <p>Il n'est pas attendu que la stratégie de traitement utilisée aux doses de l'étude modifie le profil de risque ou d'innocuité de la population à l'étude.</p> <p>Dans le cadre des données disponibles décrites dans la justification de notre étude et des connaissances actuelles sur les toxicités décrites pour EXL01, l'étude apparaît justifiée par le bénéfice attendu pour les patients inclus. La formulation gastro-résistante assure la libération de la souche EXL01 dans la région du tractus gastro-intestinal où elle est naturellement présente. Cette étude permettrait d'avoir accès à un traitement (EXL01) visant à améliorer l'efficacité des traitements actuellement disponibles pour traiter le cancer gastrique métastatique.</p>