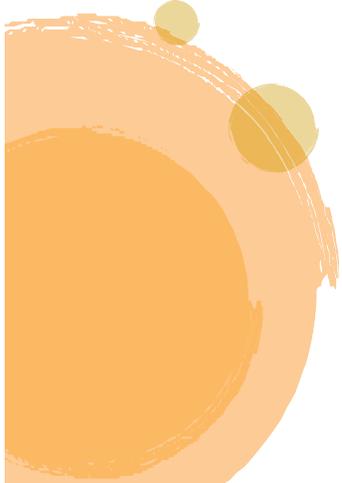




MEL-SONIMEL01

**Tolérance et impact de l'ouverture de la
barrière hémato-encéphalique par
SonoCloud® en association avec nivolumab
seul ou en combinaison avec l'Ipilimumab
dans les métastases cérébrales de mélanome**

Investigateur principal : Celeste LEBBE



<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04021420>

Population cible : mélanomes stade III inopérables-IV avec au moins une localisation cérébrale. Patients en 1^{er}, 2^e, 3^e ou X-ième ligne n'ayant pas été traités probablement par une immunothérapie

Traitement à l'étude : dispositif médical implantable « SonoCloud » combiné au Nivolumab (antiPD1) ou Nivolumab (antiPD1) + Ipilimumab (anti-CTLA4)

Schéma de traitement :

Dispositif médical implantable « SonoCloud » pour ouverture de la BHE

-Bras monothérapie : Nivolumab 240mg IV toutes les 2 semaines et jusqu'à 12 semaines

-Bras bithérapie : Nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines et jusqu'à 9 semaines.

Rythme des visites :

-Bras monothérapie : toutes les 2 semaines et jusqu'à 12 semaines

-Bras bithérapie : toutes les 3 semaines et jusqu'à 9 semaines

Critères d'inclusion	O	N
1. Patients présentant un mélanome métastatique confirmé histologiquement		
2. Les patients doivent avoir récupéré de tous les effets secondaires de leur traitement systémique ou local le plus récent pour le mélanome métastatique (grade ≤ 1).		
3. Au moins une métastase cérébrale mesurable comprise entre 5 mm et 35 mm de diamètre, non traitée préalablement par chirurgie et / ou radiochirurgie et située à moins de 5 cm du crâne		
4. Les patients peuvent avoir reçu ou non une radiochirurgie et / ou une intervention chirurgicale pour des métastases cérébrales; s'ils ont déjà reçu un traitement local, ils doivent avoir au moins 1 métastase cérébrale évaluable RANO et RECIST		
5. Statut BRAF sauvage ou muté (et dans ce cas, traitement antérieur avec inhibiteur de BRAF +/- inhibiteur de la MEK autorisé)		
6. État de performance (PS) de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤1		
7. Âge > 18 ans		
8. Hémoglobine ≥10g/dl		
9. Plaquettes ≥ 100000/mm ³		
10. Neutrophiles ≥1500/mm ³		
11. Clairance de la créatinine ≥ 50 ml/mn		

12. AST <3N		
13. ALT<3N		
14. Total bilirubine <1.5N		
15. Alcaline phosphatase <3N		
16. INR < 1.5		
17. Prothrombine ≥70%		
18. TCA <1.2		
19. Pas d'insuffisance hépatocellulaire		
20. Aucune blessure (non guérie) à la tête		
21. Aucune allergie au polyisoprène		
22. Consentement éclairé signé		
23. Patient avec couverture d'assurance maladie		
24. Espérance de vie> 3 mois		

Critères d'exclusion	O	N
1. Mélanome oculaire		
2. Atteinte lepto-méningée symptomatique		
3. Métastases cérébrales hémorragiques symptomatiques.		
4. pression intracrânienne incoercible symptomatiques; les patients recevant des corticostéroïdes et les patients présentant des crises intermittentes peuvent être enrôlés s'ils ont une dose stable de corticostéroïdes (corticothérapie ≤ 30 mg / jour) et un traitement antiépileptique depuis au moins 2 semaines avant leur participation à l'étude.		
5. Indication urgente pour la neurochirurgie ou la radiothérapie		

6. Malignité antérieure active au cours des 2 années précédentes, à l'exception des cancers curables localement qui ont été apparemment guéris ou de la leucémie lymphoïde chronique de stade I non traitée.		
7. Infection par le VIH connue		
8. Administration concomitante de traitements anticancéreux autres que ceux administrés dans cette étude		
9. Traitement avec tout médicament cytotoxique et / ou expérimental, antiCTLA4 ou thérapie ciblée \leq 4 semaines ou moins de 5 demi-vies pour les traitements ciblés ou la chimiothérapie, avant le jour 1 de l'étude		
10. Radiothérapie cérébrale in toto antérieure		
11. Femmes enceintes ou allaitantes		
12. Contre-indications au nivolumab et à l'ipilimumab telles que définies dans le RCP https://www.vidal.fr/substances/24410/nivolumab/		
13. Les troubles médicaux graves ou incontrôlés qui, de l'avis de l'investigateur, peuvent augmenter le risque associé à la participation à l'étude ou à l'administration du médicament à l'étude nuisent à la capacité du patient à recevoir un protocole thérapeutique ou à interférer avec l'interprétation des résultats de l'étude		
14. Allergie à l'iode, au gadolinium, à la lidocaïne		
15. Contre-indications à SonoVue®: - hypersensibilité à l'hexafluorure de soufre, - syndrome coronarien aigu récent ou cardiopathie ischémique instable - insuffisance cardiaque congestive \geq classe III ou IV telle que définie par la New York Heart Association - traitement concomitant par la dobutamine - hypertension artérielle pulmonaire sévère - hypertension systémique non contrôlée - syndrome de détresse respiratoire		
16. Traitement concomitant considéré de toxicité inconnue pour le SNC dans le contexte de l'ouverture BHE tel que: - Les benzodiazépines (ou tout autre sédatif / hypnotique seront exclues (interrompues pendant au moins 10 demi-vies avant l'ouverture de la BHE) car leur tolérance neurologique après ouverture de la BHE est inconnue) - antihistaminique - Médicament à convulsions - Butyrophenons, phénothiazine ou tout autre antipsychotique «conventionnel» - Barbiturique - inhibiteur de l'OAM - Anticholinergique		

17. Tout autre médicament selon l'investigateur provoquant une toxicité cérébrale due à l'ouverture du BHE		
18. Traitement anticoagulant ou antiplaquettaire		
19. Épilepsie non contrôlée		
20. Contre-indication IRM (claustrophobie, matériau métallique intracorporel ...)		
21. Phlébite, embolie pulmonaire active		
22. Prisonniers ou sujets incarcérés involontairement		
23. Les conditions psychologiques, familiales, sociologiques ou géographiques susceptibles d'entraver le respect du protocole et du calendrier de suivi de l'étude; ces conditions doivent être discutées avec le sujet avant l'enregistrement dans le protocole		