

Ensemble contre le mélanome

Bilan depuis 2012

Ensemble contre le Mélanome (ECM), collectif créé par Jean-Pierre Babel pour accélérer la recherche sur le mélanome et optimiser la prise en charge des patients à Gustave Roussy, plus grand centre anti-Cancéreux en France et ayant le plus fort recrutement de patients atteints de mélanome.

Les financements reçus depuis 2012 ont permis le fonctionnement d'un laboratoire de recherche « Equipe Mélanome » dans une Unité INSERM sur le Campus de Gustave Roussy et l'optimisation de la prise en charge des patients au sein du service de Dermato-Oncologie dans le domaine du soin et de la recherche clinique (essais cliniques).

Introduction :

Le mélanome est le plus agressif des cancers de la peau. Avant 2011, date de la mise sur le marché de la première immunothérapie efficace, l'ipilimumab, l'espérance de vie d'un patient atteint de mélanome métastatique était de moins d'un an.

Ce médicament, même s'il ne donnait des résultats que chez un tout petit nombre de patients, environ 20%, était un premier pas important.

Au moment où nous avons débuté le projet avec « Ensemble contre le mélanome » plus de la moitié des patients avec mélanome métastatique étaient décédés un an après le diagnostic. Aujourd'hui, en 2019, grâce aux avancées de la recherche clinique, à laquelle Gustave Roussy a très largement participé, avec l'aide d'ECM, le taux de survie à un an est de plus de 70% et presque la moitié des patients sont encore vivants cinq ans après le diagnostic, ce qui représente un progrès énorme, rarissime dans l'histoire de la cancérologie.

Le mélanome, qui était connu comme un des cancers les plus difficiles à traiter est maintenant un le prototype de cancer pour lequel on dispose de moyens de traitements les plus efficaces et qui a servi d'exemple pour le développement de traitements pour de nombreux autres cancers : poumons, ORL, colon, lymphomes, rein, vessie...

A. Recherche de laboratoire

a. Objectif de la recherche :

Malgré le développement et la mise sur le marché de traitements de plus en plus efficaces, la majorité des patients atteints de mélanome développent des résistances et voient leur cancers progresser à nouveau. On distingue les résistances primaires, qui correspondent aux cas où les patients ne répondent pas au traitement dès sa mise en place, des résistances secondaires, où la résistance apparaît après une bonne réponse initiale au traitement, qui peut durer quelques semaines à plusieurs mois ou années. Il existe aussi des cas difficiles où les traitements fonctionnent d'une façon dissociée, c'est-à-dire que certaines métastases disparaissent mais d'autres augmentent de taille ou de nouvelles apparaissent. Enfin, environ 30% des patients métastatiques ont des LDH élevés dans le sang. Ces enzymes du métabolisme témoignent de tumeurs très agressives et aucun traitement n'est réellement efficace chez ces patients.

Il nous faut donc élucider les mécanismes de résistance afin de pouvoir les déjouer.

Une des particularités de notre projet de recherche à 360°, est son ouverture sans restriction vers tous les domaines scientifiques : immunologie, signalisation, métabolisme... du moment que cela est impliqué dans la résistance des patients aux thérapies. Effectivement, il nous paraît évident que si on veut traiter des patients, il faut effectuer une recherche translationnelle qui peut embrasser la biologie des cellules tumorales et de l'hôte (le patient) dans la complexité de cette interaction.

Notre objectif est donc double:

- **comprendre les mécanismes de résistances aux nouveaux traitements du mélanome, qu'il s'agisse des traitements ciblés (anti-BRAF) ou des immunothérapies.**
- **Trouver des moyens thérapeutiques de contrer ces résistances**

b. Moyens générés par le financement d'ECM

Moyens humains : Personnel :

Gustave Roussy fournit les locaux et l'INSERM donne un budget de fonctionnement minimal ne permettant pas de rémunérer des chercheurs ou techniciens de laboratoire. Quand nous avons débuté et créé notre équipe, avec Stéphan Vagner, nous étions tous les deux employés de Gustave Roussy et j'ai pu embaucher grâce à ECM le personnel nécessaire au fonctionnement de l'équipe.

ECM a permis de payer les salaires de :

- ✓ Médecins chercheurs, Lise Boussemart qui a passé 4 ans entre le laboratoire et les services de dermatologie et a fait sa thèse dans le laboratoire, Sara Faouzi actuellement en thèse.

- ✓ Des étudiants en thèse financés au début de leur thèse première année ou deux premières années puis relai par une bourse de l'ARC ou de la Ligue ou FRM) Ramdane Guemiri, Hélène Malka Mahieu, actuellement Biswendu Biswas.
- ✓ Post-doctorants :
Michael Cerezo au cours des premières années (puis ensuite soutenu par l'ARC), Giuseppina Claps actuellement.
- ✓ Bioinformaticien et biostatisticien : cette valence est devenue indispensable pour analyser les très nombreuses données générées par les séquencages, microarrays...ECM a financé Matthieu Texier, biostatisticien à 50% et finance à 50% le salaire d' Ismael Piadoleau bioinformaticien dans le laboratoire de Sergei Nikolaiev.
- ✓ Techniciens : qui effectuent les parties techniques (immunomarquages, culture de cellules, PCR, PLA) sur les différents sujets de recherche. Margot Rubington et Lea Champion ont assuré cette fonction. Sandrine Agoussi dont le salaire était assuré à 50% par ECM et 50% par l'EORTC, est depuis cette année payée à 100% par ECM
- ✓ Ingénieurs de recherche : Isabelle Girault, qui fait partie de l'équipe depuis sa création a pu obtenir un poste en CDI à Gustave Roussy car le financement de ECM permettait d'avoir une visibilité sur plusieurs années ; Isabelle est un pilier du laboratoire. Elle a développé des techniques notamment celle du PLA adapté à la traduction des protéines (brevet déposé) dont elle est aujourd'hui la plus grande experte. Delphine Allard est experte en experimentation animale, Virginie Quidville en en étude des protéines.
- ✓ ECM permet aussi de payer un salaire de consultant pour Stephan Vagner, scientifique de très haut niveau, directeur de recherche à Curie et expert dans la connaissance du contrôle de la traduction des ARN messages en protéines. Stéphan co-dirige l'équipe de recherche avec C Robert.

Matériel et équipement:

La recherche coûte cher, il faut acheter en permanence du matériel pour conduire les expériences sur les cellules en culture, les animaux de laboratoire, et les échantillons de patients. Nous avons pu nous équiper en matériel indispensable : ordinateurs pour les chercheurs, appareils pour étudier les protéines, bain-marie, congélateurs.

Depuis 2012, nous avons dépenser près de 60 000 Euros en équipement et un peu plus de 1.3 M en matériel (voir annexe financière)

c. Projets menés à terme :

- Découverte d'un nouveau mécanisme de résistance aux thérapies ciblées via le maintien en activité du complexe d'initiation de la traduction des protéines eIF4F
- Découverte d'une technologie permettant de visualiser l'état de la traduction des protéines et potentiellement utilisable comme biomarqueur prédictif de réponse aux nouvelles thérapies
- Mise en évidence d'un potentiel marqueur prédictif de réponse aux anti-PD1

- Découverte d'un nouveau mécanisme d'expression de PDL1 le principal ligand des anti-PD1 qui ont révolutionné le traitement du mélanome et d'autres cancers.
- Mise en évidence de l'effet immunothérapeutique des inhibiteurs de la traduction
- Découverte de la reprogrammation traductionnelle ayant lieu dans les cellules persistantes et permettant l'émergence de résistance
- Possibilité de bloquer les cellules persistantes en agissant sur la traduction des protéines ou sur le métabolisme
- Développement du concept de traitement séquentiel : thérapie ciblée et inhibiteurs de la traduction

d. Projets en cours

- Exploration d'un mécanisme de résistance aux anti-PD1 à partir d'un modèle murin
- Grand projet de séquençage des prélèvements congelés des patients traités par thérapie ciblée ou immunothérapie en collaboration avec le département de bioinformatique (nécessitera un budget d'au moins 40 000 Euros)
- Etude du rôle de la fixation des enzymes du métabolisme aux ARN et conséquences sur la biologie du mélanome
- Etude de la variété des isoformes des récepteurs de l'immunité et conséquences potentielles en thérapeutique
- Etude de l'influence de la traduction sur l'expression des multiples points de contrôle du système immunitaire
- Etude des différentes isoformes des LDH chez les patients et rôles exactes de ces enzymes pour explorer les résistances thérapeutiques des patients avec LDH élevées.
- Projet de création d'une Biotech pour développer en clinique les inhibiteurs de la traduction et les biomarqueurs adaptés

e. Résultats

1 En termes d'avancées scientifiques :

A ce jour, nos travaux montrent que la traduction des ARNm peut être ciblée dans le cadre du traitement du mélanome et d'autres cancers. Cette idée est maintenant bien acceptée par la communauté scientifique comme en témoignent les nombreuses sollicitations dans les congrès internationaux, les journaux scientifiques, les industriels du médicaments

Développement de biomarqueurs : en cours. (brevet déposé)

Ciblage spécifique des cellules persistantes pour les éliminer et diminuer le risque de résistance en clinique.

Les travaux sur le métabolisme et les LDH devraient nous aider à comprendre pourquoi les patients avec des LDH élevées ne répondent à aucun traitement. Ce projet en cours est

important car à ce jour aucun progrès n'a été fait pour ces patients, toujours réfractaires aux thérapies.

Si nous comprenons les mécanismes qui régissent cette résistance constitutive et surtout si nous arrivons à la contourner, ce serait un progrès majeur.

2 Publications, Rayonnement international:

En 2017, C Robert a été parmi les top 10 scientifiques au monde (et la première française) les plus cités (toute discipline scientifique confondues) (Clarivate Analytics ranking).

Plusieurs publications majeures sont directement issues des travaux du laboratoire avec l'aide d'ECM :

Boussebart L, Malka-Mahieu H, Girault I, Allard D, Hemmingsson O, Tomasic G, Thomas T, Basmadjian C, Ribeiro N, Thuaud F, Mateus C, Routier E, Kamsu-Kom N, Agoussi S, Eggermont AM, Désaubry L, Robert C* and Vagner S. eIF4F is a nexus of resistance to anti-BRAF and anti-MEK cancer therapies. *Nature*. 2014 Sep 4;513(7516):105-9.

Boussebart L, Girault I, Malka-Mahieu H, Mateus C, Routier E, Rubington M, Kamsu-Kom N, Thomas M, Tomasic G, Agoussi S, Breckler M, Laporte M, Lacroix L, Eggermont AM, Cavalcanti A, Grange F, Adam J, Vagner S, Robert C. Secondary tumors arising in patients undergoing BRAF inhibitor therapy exhibit increased BRAF-CRAF heterodimerization. *Cancer Res*. 2016 Mar 15;76(6):1476-84.

Malka-Mahieu H, Girault I, Rubington M, Leriche M, Welsch C, Kamsu-Kom N, Zhao Q, Desaubry L, Vagner S, Robert C. Synergistic effects of eIF4A and MEK inhibitors on proliferation of NRAS-mutant melanoma cell lines. *Cell Cycle*. 2016 Aug 11:1-5.

Malka-Mahieu H, Newman M, Désaubry L, Robert C, Vagner S. Molecular Pathways: The eIF4F Translation Initiation Complex-New Opportunities for Cancer Treatment. *Clin Cancer Res*. 2017 Jan 1;23(1):21-25.

Cerezo M, Guemiri R, Druillennec S, Girault I, Malka-Mahieu H, Shen S, Allard D, Martineau S, Welsch C, Agoussi S, Estrada C, Adam J, Libenciuc C, Routier E, Roy S, Désaubry L, Eggermont AM, Sonenberg N, Scoazec JY, Eychène A, Vagner S, Robert C. Translational control of tumor immune escape via the eIF4F-STAT1-PD-L1 axis in melanoma. *Nat Med*. 2018 Dec;24(12):1877-1886.

B. Recherche Clinique

a. Objectifs de la recherche clinique :

La recherche clinique est indispensable pour faire progresser la médecine. Son but est d'identifier des médicaments toujours plus efficaces avec un rapport bénéfice/risque optimal. Les essais sont plus ou moins précoces : phase I quand il s'agit d'un médicament vraiment nouveau, jusqu'aux phases 3 qui comparent l'ancien traitement (ou un placebo quand il n'y pas de traitement connu) à un nouveau traitement. Il s'agit souvent d'études internationales.

b. Moyens générés par le financement de ECM

1. Personnel

Les attachés de recherche clinique : sont les « chevilles ouvrières » de la recherche clinique. Ils travaillent en étroite collaboration avec les médecins et assurent le lien entre la clinique et les sponsors industriels qui développent les nouveaux traitements. Séverine Roy est l'ARC principale du service, et financée par ECM.

Les médecins n'étaient pas en nombre suffisant pour assurer le recrutement et le suivi des patients dans les essais clinique. ECM a financé plusieurs médecins juniors et séniors : Claudia Iva, Koresissi Tall, Cristina Libenciuc, Marina Thomas, Marie Reigneau, Laetitia Czerviek, Roxane Violet ont été résidents dans le service et certains d'entre eux sont encore médecin plein temps ou à temps partiel dans le service.

2. Résultats

Résultats en termes d'avancées médicales : Ce formidable renfort médical nous a permis d'inclure de nombreux patients dans les essais cliniques internationaux stratégiques qui ont abouti à la mise sur le marché des nouveaux médicaments : anti-BRAF + anti-MEK : dabrafenib + trametinig) et anti-PD1 : nivolumab et pembrolizumab. Ainsi, Gustave Roussy et donc la France est-il devenu un acteur majeur dans le développement de ces médicaments dirigé contre le mélanome.

Création d'un nouveau métier : deux personnes, Séverine Roy et Naima Benannoune sont positionnées à l'interface entre la recherche translationnelle et la recherche clinique. Elles ont créé et implémentent régulièrement un fichier Access qui recense tous les patients que nous suivons pour mélanome

métastatique en intégrant les données cliniques et de recherche concernant chaque patient. Elle participe aux réunions de recherche et garantit la bonne communication des données scientifiques et cliniques entre le laboratoire et le service.

Résultats en termes de renommée internationale : Rayonnement international, publications, communications aux congrès, citations

Nous avons été les premiers recruteurs au monde pour plusieurs larges essais internationaux qui ont permis la mise sur le marché des nouveaux traitements ciblés et immunothérapie. Notre centre est reconnu internationalement comme un des plus importants pour la recherche clinique sur le mélanome.

Plusieurs publications majeures avec Gustave Roussy comme auteur principal ces dernières années, notamment dans le New England Journal of Medicine, Lancet et Lancet Oncology qui sont les journaux les plus influents :

Flaherty KT, Robert C*, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, Demidov LV, Hassel JC, Rutkowski P, Mohr P, Dummer R, Trefzer U, Larkin JM, Utikal J, Dreno B, Nyakas M, Middleton MR, Becker JC, Casey M, Sherman LJ, Wu FS, Ouellet D, Martin AM, Patel K, Schadendorf D; METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012 Jul 12;367(2):107-14. (* 1st associated author)

Robert C, Schadendorf D, Messina M, Hodi FS, O'Day S, MDX010-20 investigators. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2013 Apr 15;19(8):2232-9.

Delyon J, Mateus C, Lefeuvre D, Lanoy E, Zitvogel L, Chaput N, Roy S, Eggermont AM, Routier E, Robert C. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival. *Ann Oncol.* 2013 Jun;24(6):1697-703.

Boussebart L, Boivin C, Claveau J, Tao YG, Tomasic G, Routier E, Mateus C, Deutsch E, Robert C. Vemurafenib and Radiosensitization. *JAMA Dermatol.* 2013 Jul;149(7):855-7.

Hamid O, Robert C*, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph RW, Weber JS, Dronca R, Gangadhar TC, Patnaik A, Zarour H, Joshua AM, Gergich K, Ellassaiss-Schaap J, Algazi A, Mateus C, Boasberg P, Tumei PC, Chmielowski B, Ebbinghaus SW, Li XN, Kang SP, Ribas A. Safety and Tumor Responses with Lembrozumab (Anti-PD-1) in Melanoma. *N Engl J Med.* 2013 Jul 11;369(2):134-44. (*1st associated author)

Robert C, Dummer R, Gutzmer R, Lorigan P, Kim KB, Nyakas M, Arance A, Liskay G, Schadendorf D, Cantarini M, Spencer S, Middleton MR. Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as

first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study. *Lancet Oncol.* 2013 Jul;14(8):733-40.

Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, Weber JS, Joshua AM, Hwu WJ, Gangadhar TC, Patnaik A, Dronca R, Zarour H, Joseph RW, Boasberg P, Chmielowski B, Mateus C, Postow MA, Gergich K, Ellassaiss-Schaap J, Li XN, Iannone R, Ebbinghaus SW, Kang SP, Daud A. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet.* 2014 Sep 20;484(9948):1109-17

Boussemart L, Malka-Mahieu H, Girault I, Allard D, Hemmingsson O, Tomasic G, Thomas T, Basmadjian C, Ribeiro N, Thuaud F, Mateus C, Routier E, Kamsu-Kom N, Agoussi S, Eggermont AM, Désaubry L, Robert C* and Vagner S. eIF4F is a nexus of resistance to anti-BRAF and anti-MEK cancer therapies. *Nature.* 2014 Sep 4;513(7516):105-9. (* Last associated author)

Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalcioiu C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320-30.

Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015 Jan;372(1):30-9.

Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg M, Lebbé C, Charles J, Mihalcioiu C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Robert C. Nivolumab improved survival vs dacarbazine in patients with untreated advanced melanoma. *J Transl Med.* 2015;13:2063.

Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Apr 19.

Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Drucis K, Grange F, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Lichinitser M, Levchenko E, Wolter P, Hauschild A, Long GV, Nathan P, Ribas A, Flaherty K, Sun P, Legos JJ, McDowell DO, Mookerjee B, Schadendorf D, Robert C. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015 Oct;16(13):1389-98. .

Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, Viollet R, Thomas M, Roy S, Benannoune N, Tomasic G, Soria JC, Champiat S, Texier M, Lanoy E, Robert C. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* 2015 Oct 21;1-7.

Boussemart L, Girault I, Malka-Mahieu H, Mateus C, Routier E, Rubington M, Kamsu-Kom N, Thomas M, Tomasic G, Agoussi S, Breckler M, Laporte M, Lacroix L, Eggermont AM, Cavalcanti A, Grange F, Adam J, Vagner S, Robert C. Secondary tumors arising in patients undergoing BRAF inhibitor therapy exhibit increased BRAF-CRAF heterodimerization. *Cancer Res.* 2016 Mar 15;76(6):1476-84.

Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, Joshua AM, Patnaik A, Hwu WJ, Weber JS, Gangadhar TC, Hersey P, Dronca R, Joseph RW, Zarour H, Chmielowski B, Lawrence DP, Algazi A, Rizvi NA, Hoffner B, Mateus C, Gergich K, Lindia JA, Giannotti M, Li XN, Ebbinghaus S, Kang SP, Robert C. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA.* 2016 Apr 19;315(15):1600-9.

Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, Sznol M, Long GV, Li H, Waxman IM, Jiang J, Robert C. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2017 Mar;35(7):785-792.

Ibrahim T, Routier E, Weill A, Baz M, Robert C. Successful re-challenge with anti-BRAF and anti-MEK in a patient with symptomatic melanoma flare. *Eur J Cancer.* 2017 Jun 21;82:25-26.

Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, Chiarion-Sileni V, Schachter J, Garbe C, Dutriaux C, Gogas H, Mandalà M, Haanen JBAG, Lebbé C, Mackiewicz A, Rutkowski P, Grob JJ, Nathan P, Ribas A, Davies MA, Zhang Y, Kaper M, Mookerjee B, Legos JJ, Flaherty KT, Robert C. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer.* 2017 Sep;82:45-55.

Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank C, Petrella TM, Hamid O, Zhou H, Ebbinghaus S, Ibrahim N, Robert C. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017 Oct 21;390(10105):1853-1862.

Boutros C, Scoazec JY, Mateus C, Routier E, Roy S, Robert C. Arterial thrombosis and anti-PD-1 blockade. *Eur J Cancer.* 2018 Mar;91:164-166.

Nardin C, Mateus C, Texier M, Lanoy E, Hibat-Allah S, Ammari S, Robert C, Dhermain F. Tolerance and outcomes of stereotactic radiosurgery combined with anti-programmed cell death-1 (pembrolizumab) for melanoma brain metastases. *Melanoma Res.* 2018 Apr;28(2):111-119.

Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suci S, Robert C. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018 May 10;378(19):1789-1801.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalá M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C*, Flaherty KT. (Co-senior author) Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):603-615.

Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, Hwu WJ, Weber JS, Gangadhar TC, Joseph RW, Dronca R, Patnaik A, Zarour H, Kefford R, Hersey P, Zhang J, Anderson J, Diede SJ, Ebbinghaus S, Hodi FS. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018 Jun 10;36(17):1668-1674.

Ibrahim T, Mateus C, Baz M, Robert C. Older melanoma patients aged 75 and above retain responsiveness to anti-PD1 therapy: results of a retrospective single-institution cohort study. *Cancer Immunol Immunother.* 2018 Oct;67(10):1571-1578.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalá M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C*, Flaherty KT * co-senior author). Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Oct;19(10):1315-1327.

C. Prise en charge des patients au quotidien

a. Objectifs :

Le but est de faciliter l'accueil du nombre croissant de patients venant consulter pour mélanome, et de tenir compte du fait que ces patients sont souvent en échec de traitement dans d'autres hôpitaux (seconds avis) et que les consultations sont longues et compliquées. L'effectif médical devenait vraiment insuffisant.

Par ailleurs, les traitements innovants du mélanome génèrent des effets secondaires pouvant être difficiles à supporter pour les patients et nécessitant des soins de pédicurie et des interventions chirurgicales pour des problèmes unguéaux douloureux. IL n'y avait pas de possibilité à Gustave Roussy de payer des spécialistes capables de gérer ces désagréments.

b. Moyens générés par ECM

Personnel :

✓ médecins : voir plus haut le renfort médical. Nous avons pu recruter des médecins ayant terminé

- leur internant en dermatologie ou oncologie et pouvant rester en poste avec nous pendant 1 à 4 ans
- ✓ Une psychologue. Cette dernière, Cecile Charles, qui émargeait dans les département du DISSPO, a travaillé pendant 4 ans avec notre service de façon préférentielle.
 - ✓ Une podologue pédicure : Gloria Lebrat podologue pédicure a assuré pendant 10 années une consultation hebdomadaire afin de traiter les effets secondaires néfastes des traitements ciblés sur les plantes des pieds et les orteils.
 - ✓

c. Résultats :

Nous avons pu ouvrir quatre consultations supplémentaires par semaine, c'est-à-dire accueillir une cinquantaine de patient en plus par semaine dans de meilleurs conditions et également prendre en charge de façon efficace les retentissements psychiques et physique de la maladie et des traitements chez nos patients grâce à un accès privilégié à la psychologue et au personnel para-médical

A ce jour, sans ECM, notre objectif médical serait insuffisant pour assurer l'accueil, le traitement et le suivi des patients qui viennent à GR pour mélanome

Conclusion :

Au total, grâce à l'aide financière importante et soutenue que nous avons reçue d'ECM au cours des 7 dernières années nous avons pu mener au laboratoire une recherche de grande qualité comme en témoignent la qualité des publications et l'attraction exercée par le laboratoire sur des scientifiques de haut niveau (3 post-doctorants depuis 5 ans).

Ces avancées nous permettent aujourd'hui d'envisager la création d'une biotech dans le but de développer de nouveaux traitements du mélanome fondés sur la modulation de l'initiation de la traduction. Nous pensons que ces traitements pourront être utilisés en combinaison avec les thérapies existantes et diminuer voire abolir les phénomènes de résistance.

De plus, avec l'aide d'ECM nous avons renforcé nos équipes de médecins, d'attachés de recherche clinique et de personnel paramédicaux ce qui nous a permis de nous placer parmi les tous premiers sur le plan international pour de très nombreux essais cliniques pivots et d'accueillir nos patients dans des conditions optimales.

Sans ECM, nous n'en serions pas là, et nous espérons continuer afin de faire encore mieux et alors qu'à ce jour, on compte environ 35 à 40% de patients en vie 5 ans après le diagnostic de mélanome métastatique, notre objectif est de continuer à travailler dur, au laboratoire et en recherche clinique afin que dans quelques années on compte plus de 80% des patients en vie à 5 ans.