



# Newsletter

*From IEO Data Management*

A cura di: Ines Tedeschi, Reporting Data Management, Clinical Trial Office

*Questa Newsletter nasce con lo scopo di voler essere uno strumento utile con cui il nostro Servizio vuole supportare i Ricercatori e tutti quei professionisti che sono coinvolti nella conduzione delle Sperimentazioni Cliniche all'interno del nostro Istituto.*



▶ DTM & 25anni di IEO → 2



▶ AREA QUALITA' → 9



▶ LA RICERCA DAL MIO PUNTO DI VISTA → 4



▶ ACCRUAL NEWS → 10



▶ LA PAROLA AL NOSTRO MEDICO → 6



▶ CORSI E CONGRESSI → 11



L'anniversario dei 25 anni compiuti dallo IEO ha rappresentato per il Data Management un importante momento, non solo per unirsi al coro dei festeggiamenti, ma anche per riflettere.

# IEO25

1994-2019

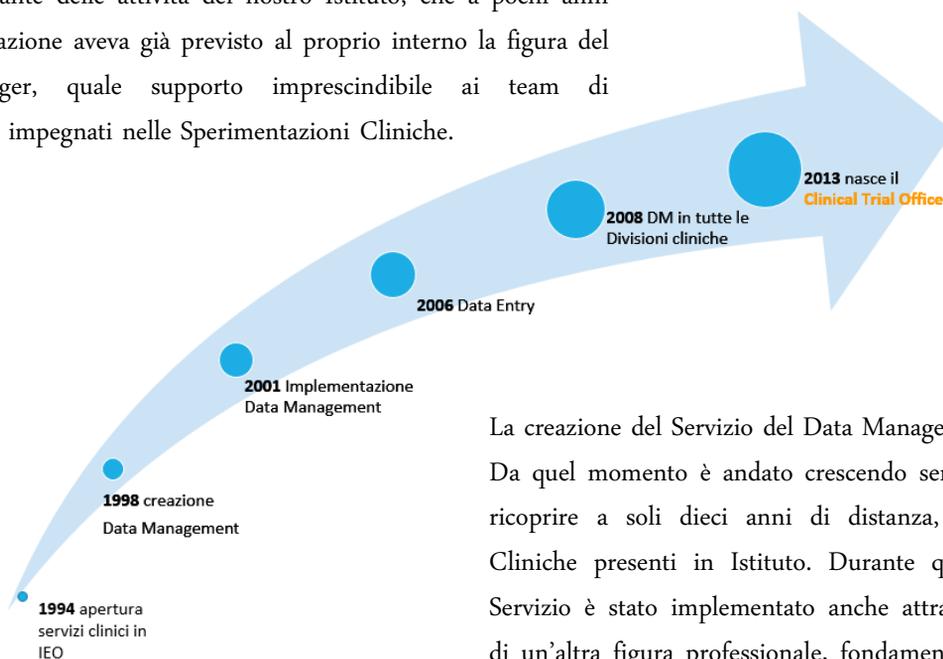
25 anni di ricerca e innovazione per la lotta al cancro,

25 anni di Istituto Europeo di Oncologia

Talvolta è saggio fermarsi e voltarsi, così da scorgere il sentiero percorso, gli ostacoli affrontati e i traguardi raggiunti. La vita scorre rapida sull'onda del cambiamento e richiede di imparare ad essere fluidi, flessibili, ad adattarsi al nuovo che inesorabilmente avanza. Come un serpente che fa la muta, in questi anni lo IEO si è trasformato profondamente in nome del raggiungimento di quell'eccellenza che è da sempre il faro verso cui tutti noi navighiamo.

Il Data Management ha affrontato la sfida di un'evoluzione, che negli anni lo ha visto nascere, crescere e infine ricrearsi, ristrutturandosi in risposta alle nuove istanze che la Ricerca Clinica esige all'interno dello IEO. Questo breve articolo vuole ripercorrere le tappe fondamentali di un viaggio, che ha sicuramente davanti a sé ancora infinite mete da esplorare e nuove avventure da affrontare.

Fin dagli esordi dello IEO la Ricerca Clinica ha rappresentato una colonna portante delle attività del nostro Istituto, che a pochi anni dalla sua creazione aveva già previsto al proprio interno la figura del Data Manager, quale supporto imprescindibile ai team di professionisti impegnati nelle Sperimentazioni Cliniche.



La creazione del Servizio del Data Management risale al 1998. Da quel momento è andato crescendo sempre di più, fino a ricoprire a soli dieci anni di distanza, tutte le Divisioni Cliniche presenti in Istituto. Durante questa evoluzione il Servizio è stato implementato anche attraverso l'inserimento di un'altra figura professionale, fondamentale per la gestione dei dati della Ricerca Clinica: il Data Entry.

In questo clima di fermento e di continua espansione è inevitabilmente emersa la necessità di ottimizzare la gestione dei Trials Clinici e la divulgazione della cultura della Ricerca Clinica condotta secondo GCPs. È stato proprio all'insegna di questi obiettivi, che nel 2013 lo IEO ha dato vita al Clinical Trial Office (CTO), un ufficio interamente dedicato alla Ricerca Clinica, in linea con le più prestigiose realtà internazionali operanti in questo settore.

La creazione del CTO ha comportato una completa ristrutturazione del Data Management, che oggi svolge un ruolo chiave all'interno di questo ufficio. Fino al 2013 l'organizzazione del Servizio prevedeva che ogni Divisione dell'Istituto si avvallesse della professionalità di uno o più Data Manager, referenti dell'intero ciclo vitale dei trials di propria competenza, a partire dall'ottenimento di tutte le necessarie autorizzazioni per poter condurre uno studio clinico, fino alla relativa conclusione, prendendo parte anche all'eventuale stesura della pubblicazione finale.

Dal 2013 il Servizio è stato ristrutturato per competenze professionali specifiche, così da ottimizzare la gestione della Ricerca Clinica nel nostro Istituto.

Non sono stati anni facili, sapersi adeguare al cambiamento richiede grandi capacità di adattamento e molto coraggio. A distanza di sei anni da quel lontano 2013, possiamo essere fieri di come abbiamo accolto la sfida e di come abbiamo saputo allinearci con le necessità a cui lo IEO doveva rispondere.



Ed è per questo che il Data Management sente di potersi unire ai festeggiamenti del venticinquennale del nostro Istituto, di cui ci sentiamo parte integrante nei valori e nella mission, che ne fanno un baluardo della Ricerca Clinica nel panorama internazionale.

Ines Tedeschi  
Reporting Data Management  
Clinical Trial Office

# La Ricerca Clinica dal mio punto di vista

La ricerca mi ha affascinato fin da bambina:  
preferivo guardare il mondo infinitamente piccolo di petali e insetti  
al microscopio piuttosto che giocare con le bambole.



Dopo il liceo scientifico mi sono iscritta alla facoltà di Scienze Biologiche a Padova, dove ho conseguito anche il titolo di dottore di ricerca in Biotecnologie. Fin da quando mi sono iscritta a Biologia avevo una cosa chiara in mente: che volevo fare ricerca in ambito immunologico o delle malattie del sangue. Per questo da studente ho svolto il mio anno di tesi nel laboratorio di Biologia Cellulare, per apprendere le tecniche di coltura in vitro e di biochimica. Ero contenta di imparare, e i lenti tempi della ricerca non mi stancavano. Durante il dottorato ho contribuito alla caratterizzazione di una proteina contenuta nel vaccino approvato contro la malattia meningococcica causata da *Neisseria meningitidis* gruppo B: questi anni sono stati importanti per apprendere il rigore del metodo scientifico e l'importanza di risultati chiari, ma anche le implicazioni etiche e il valore di una corretta informazione scientifica. Sono stata all'estero per scambiare idee e collaborare in un ambiente internazionale, rientrando poi a Milano, dove ho lavorato per quasi 10 anni in un importante istituto occupandomi proprio di ricerca di base sperimentale in ambito immunologico.

Nel 2010 le mie scelte lavorative e la mia vita hanno iniziato a subire una deviazione: percepivo l'esigenza crescente di occuparmi di attività che dessero maggiore rilievo alle relazioni umane, così ho iniziato a cercare di fare ricerca da un diverso punto di vista. Negli ultimi due anni c'è stato un altro cambiamento, che mi ha dato la possibilità di vedere da vicino, sul campo, cosa vuol dire combattere il cancro per garantire ai pazienti il miglior trattamento disponibile: perché ogni scoperta in laboratorio deve essere in ultima analisi validata dalla comunità scientifica nei trial clinici, che ci diranno se l'intervento terapeutico sarà efficace o meno sulla popolazione. Tutto questo grazie al mio ingresso nel Servizio di Data Management dello IEO, a supporto del Programma Tumori dell'Apparto Digerente e Neuroendocrini che si occupa di diagnosi, cura e ricerca scientifica delle patologie epatobiliari e dell'apparato digerente con un approccio clinico multidisciplinare. Perché la ricerca oncologica è protagonista nel lavoro quotidiano non soltanto di medici e ricercatori, ma anche di collaboratori specificamente preparati quali i coordinatori di ricerca clinica. Ogni giorno aiutiamo i medici negli studi sperimentali e interagiamo con diverse figure professionali quali medici, infermieri, biostatistici e farmacisti, consentendo loro e agli operatori sanitari di dedicare maggior tempo al paziente e alla cura, ottimizzando i tempi tra le fasi dello studio e migliorando la qualità della ricerca e della sicurezza dei pazienti che partecipano. Da quando lavoro allo IEO ho potuto apprezzare quanto tutto questo sia importante, per un percorso di cura sempre più personalizzata e "su misura".



Cristina Mazzon  
Servizio Data Management  
Clinical Trial Office

## La parola al nostro medico

Negli ultimi anni l'incredibile accelerazione nel progresso delle tecnologie di sequenziamento del DNA ha consentito di comprendere numerosi aspetti, spesso del tutto inattesi, della biologia tumorale. La disponibilita' delle tecnologie di "Next Generation Sequencing" (NGS) a costi paragonabili a quelli della diagnostica convenzionale sta rendendo sempre piu' realistico lo scenario della "medicina di precisione" in cui il trattamento viene deciso principalmente sulla base delle alterazioni molecolari specifiche per ogni paziente. In alcuni contesti tale approccio e' gia' nella pratica clinica, come ad esempio nel tumore polmonare non a piccole cellule metastatico dove le alterazioni del gene EGFR dettano le scelte terapeutiche. Tuttavia, le analisi molecolari ad ampio spettro cominciano a rivestire un ruolo importante in tutte le fasi della storia naturale di varie patologie, a partire dalla determinazione del rischio di insorgenza fino alla diagnosi precoce e alla scelta del trattamento in fase avanzata.



Concepire le alterazioni molecolari come centrali nella gestione del paziente tumorale richiede tuttavia anche di modificare sostanzialmente l'approccio stesso al paziente, ed e' crescente l'esigenza di figure con competenze trasversali che integrino l'aspetto clinico con quello laboratoristico. E' per rispondere a questa crescente esigenza che l'istituto ha avviato da quest'anno il laboratorio di Translational Oncology che dirigo nel nuovo ruolo di Clinician Scientist, con la speranza di condividere questo percorso con un numero crescente di colleghi che abbiano conseguito un percorso formativo misto clinico-laboratoristico e credano fermamente nell'utilita' dell'approccio traslazionale all'oncologia moderna.

Nel laboratorio, collocato nel dipartimento di Oncologia Sperimentale ma affiliato alla divisione Nuovi Farmaci, portiamo avanti numerosi progetti in cui metodiche di analisi bioinformatica e laboratoristica vengono applicate a problematiche di natura clinica, creando un circolo virtuoso in cui le ipotesi vengono generate partendo dalle esigenze cliniche, testate in laboratorio e rapidamente tradotte in misure utili alla gestione dei pazienti.

Uno dei progetti maggiormente rappresentativi di questo modo di concepire la ricerca biomedica e' lo studio delle alterazioni del gene NF1 (neurofibromatosi 1). Questo gene codifica per una proteina di trasduzione del segnale ed e' stato inizialmente caratterizzato nell'ambito di una malattia congenita, la neurofibromatosi appunto (o morbo di von Recklinghausen), caratterizzata dalla comparsa di numerosissimi tumori benigni della cute (neurofibromi) e una spiccata predisposizione ad altri tumori maligni. NF1 e' un regolatore negativo di alcuni segnali che promuovono la proliferazione cellulare. Se compaiono mutazioni che ne inibiscono la funzione, queste vie di segnale agiscono incontrollate. Il nostro gruppo, utilizzando dati di sequenziamento genico disponibili pubblicamente, ha evidenziato come alterazioni di NF1 siano spesso acquisite da cellule di tumori mammari nel passaggio dalla fase localizzata a quella metastatica, specialmente nei casi HER2-positivi. Tipicamente cio' avviene dopo che la paziente abbia ricevuto una o piu' linee di trattamento con agenti anti-HER2 e/o chemioterapia, suggerendo l'ipotesi che le alterazioni di NF1 siano selezionate dalla terapia stessa, e rappresentino quindi un meccanismo di resistenza farmacologica.



Il nostro laboratorio ha lanciato un ampio programma di ricerca che punta a caratterizzare a quali farmaci le cellule NF1-mutate diventino specificamente resistenti, per poi investigare le alterazioni biologiche indotte dalle mutazioni di NF1 ed infine identificare farmaci che siano in grado di colpire selettivamente le cellule NF1-mutate, consentendo di superare la resistenza.

Per realizzare questo studio, impieghiamo tecniche moderne di analisi molecolare per cui i laboratori del dipartimento di Oncologia Sperimentale sono all'avanguardia. Innanzitutto, le alterazioni molecolari vengono introdotte ex novo nelle linee cellulari con metodiche di "chirurgia molecolare" (CRISPR/Cas9). Vengono poi impiegate tecniche ad ampio raggio come il sequenziamento dell'RNA, la metabolomica e la ChIPseq, che richiedono un importante sforzo di analisi bioinformatica ma che consentono di ottenere un quadro comprensivo di come la biologia delle cellule tumorali venga alterata dopo la comparsa delle mutazioni di NF1. Infine, degli screening farmacologici robotizzati e una validazione su modelli murini consentiranno di identificare i farmaci selettivamente efficaci.

A conclusione di questa fase preclinica sarà possibile tradurre i risultati in avanzamenti di natura sia diagnostica che terapeutica. Innanzitutto, previa conferma in studi retrospettivi, sarà possibile predire quali farmaci non utilizzare in caso di comparsa delle mutazioni di NF1. Sarà poi possibile avviare studi clinici prospettici basati su un approccio di precisione in cui le pazienti che diventano NF1-mutate vengono inizialmente identificate tramite una metodica di indagine molecolare, potenzialmente con modalità non invasive come la biopsia liquida, per poi essere avviate ad un trattamento sperimentale con farmaci identificati durante la fase preclinica.

La nostra speranza è di fornire armi aggiuntive e più efficaci per la terapia di queste pazienti, che nel setting metastatico arrivano a rappresentare una fetta consistente (circa il 10%) delle pazienti HER2+.

Accanto a questo progetto il laboratorio porta avanti numerosi altri progetti che includono:

- l'analisi ad ampio spettro delle alterazioni genetiche germinali associate con tumori ovarici o mammari triplo-negativi (progetti PERSONA, in collaborazione con le divisioni di ginecologia, senologia, prevenzione e il laboratorio di clinical genetics dello IEO);

- l'analisi del genoma tumorale di pazienti con tumori polmonari, come coordinatori del gruppo di lavoro di Genomica nell'ambito del consorzio "Alleanza Contro il Cancro";

- la caratterizzazione genetica mediante sequenziamento dell'esoma o dell'intero genoma di numerose patologie neoplastiche, come le neoplasie mieloproliferative in collaborazione con il policlinico San Matteo di Pavia o carcinomi squamosi in terapia combinata immunologica ed epigenetica in collaborazione con l'Institut Curie di Parigi.

La crescente applicazione degli studi traslazionali alla pratica clinica impone l'integrazione di dati clinici con dati molecolari. Ciò può essere reso molto più efficiente dall'introduzione di electronic medical records e di modalità di raccolta dei dati che consentano l'immediata transizione delle informazioni, mantenendo tuttavia sempre un occhio particolarmente attento alla protezione del dato, che diventa particolarmente sensibile proprio in quanto associato ad informazioni di natura genetica. Un efficiente data management diventa quindi una dimensione imprescindibile per la transizione ad una oncologia pienamente moderna.

Luca Mazzarella

Clinician Scientist

Laboratorio di Translational Oncology

Dipartimento di Oncologia Sperimentale

Divisione di Sviluppo di Nuovi Farmaci per Terapie Innovative



## ISO: visita di sorveglianza

### Area Qualità

Nei giorni 15-17 aprile si è tenuta la visita di sorveglianza per la certificazione ISO 9001:2015.

L'attività del Data Management è stata valutata nella mattinata di mercoledì 17 da parte del dott. Ceriani.

Dopo una breve discussione del riesame direzionale (indicatori e non conformità), si è passati ad una analisi dettagliata del file "rischi e processi" (CTO.DO.4198). Nel contesto interno si è evidenziato come il fattore che genera maggior rischio sia la carenza di spazi e locali adeguati all'attività svolta. E' stato poi analizzato il contesto esterno e, in particolar modo, le relazioni con sponsor (aziende farmaceutiche e società scientifiche no profit), ministero, AST e regione Lombardia. Infine è stata analizzata la matrice vera e propria, partendo dalla fase di attivazione di una sperimentazione clinica e verificando i processi maggiormente a rischio.

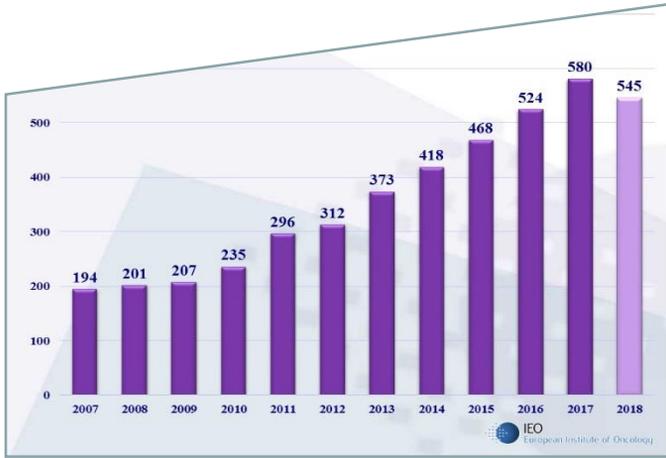
Verbalmente è stata sottolineata, da parte del Team Leader, l'importanza dell'attività svolta dal Data Management, soprattutto in relazione all'enorme quantità di dati gestita dal gruppo.

Nel report finale ci viene raccomandato di identificare i singoli eventi (analisi del contesto) che insistono nelle fasi dei processi focalizzando su ciascuno di essi l'impatto ed il processo di analisi, valutazione, contenimento del rischio con i singoli indicatori. Pertanto il file "rischi e processi" verrà interamente rivisto e adeguato alla raccomandazione ed alle nuove linee guida indicate dall'Istituto stesso.

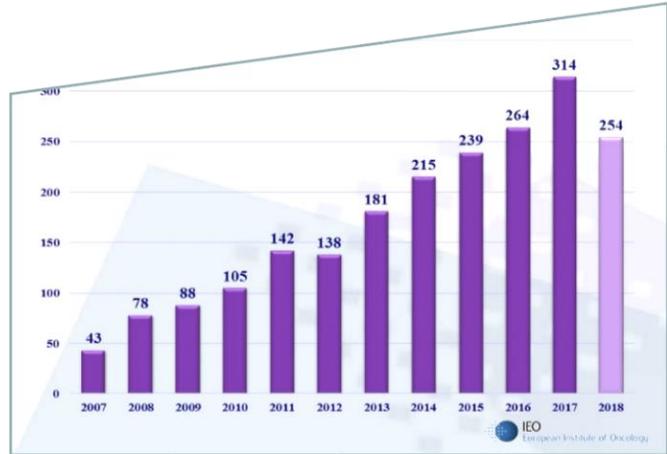
Stefania Andrighetto  
Referente di Qualità  
Servizio Data Management  
Clinical Trial Office

# Accrual News

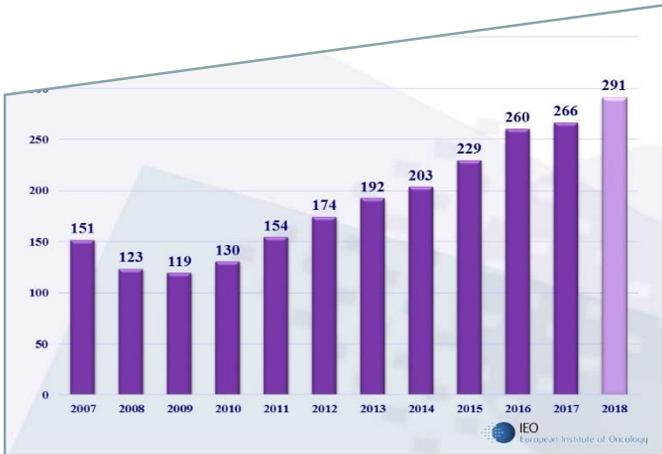
Andamento della Ricerca Clinica in IEO nel 2018



Andamento inerente tutti gli studi con attività.



Andamento inerente tutti gli studi attivi chiusi all'arruolamento e nella fase di follow-up



Andamento inerente tutti gli studi attivi aperti all'arruolamento



Andamento inerente il numero di studi attivati all'anno



Andamento inerente il numero di pazienti arruolati all'anno



## Eventi organizzati da AFI

### - 59° Simposio AFI

#### Giorni

5-6-7 giugno 2019

#### Sede

Rimini

### - Giornata AFI-Regione Lombardia

Programma in via di definizione

Il Simposio AFI è l'importante convegno che **da quasi 60 anni** coinvolge gli interlocutori del **settore farmaceutico** a livello internazionale, ed è per questo che si conferma di anno in anno un essenziale momento di incontro e di scambio tra i protagonisti della ricerca scientifica e le aziende. Ogni edizione si distingue per un tema specifico sul quale si svolgono le **sessioni di approfondimento**, che rappresentano un'occasione di aggiornamento di grande interesse e di notevole autorevolezza.

Si articola più sessioni scientifiche, culmina con la **Lectio magistralis** e la **Sessione plenaria** e prevede inoltre degli spazi dedicati a:

- **La piazza delle startup**, per le giovani realtà del mondo farma-biotech e dei dispositivi medici e diagnostici, articolata in brevi convegni incentrati sul trasferimento tecnologico in presenza dei massimi esperti del settore, con l'obiettivo di creare un network con le imprese del mondo farmaceutico;
- **Workshop** con aziende del settore;
- **10 novità tecnologiche**, dove vengono presentate le ultime proposte delle aziende selezionate dal Direttivo AFI che espongono al Simposio;
- **La Piazza per il futuro e l'impiego dei giovani**, un'area espositiva pensata per il confronto fra studenti ed esperti dell'industria e della ricerca, al fine di informare in merito alle opportunità professionali nel settore;
- **Sessione Poster**, nella quale ha luogo la presentazione orale di poster su lavori originali, industriali e accademici in merito all'ideazione, lo sviluppo, la produzione, la sperimentazione clinica e l'impiego terapeutico del farmaco, sia tradizionale che biotecnologico e le terapie avanzate; ogni autore potrà interagire con i partecipanti al Simposio sul proprio lavoro; una Commissione di Esperti nominata da AFI valuterà il poster più interessante e innovativo, all'autore del quale verrà conferito un premio.

Il Servizio Data Management festeggia  
con l'Istituto Europeo di Oncologia i suoi primi  
**25 ANNI DI ATTIVITA'!**

