

XXVII Seminario Nazionale  
**LA VALUTAZIONE DELL'USO  
E DELLA SICUREZZA DEI FARMACI:  
ESPERIENZE IN ITALIA**

10 - 11 dicembre 2018  
Istituto Superiore di Sanità  
Viale Regina Elena, 299 - Roma

L'evoluzione delle terapie in onco-ematologia,  
in ricordo di Franco Mandelli

Marco Vignetti  
Ematologia

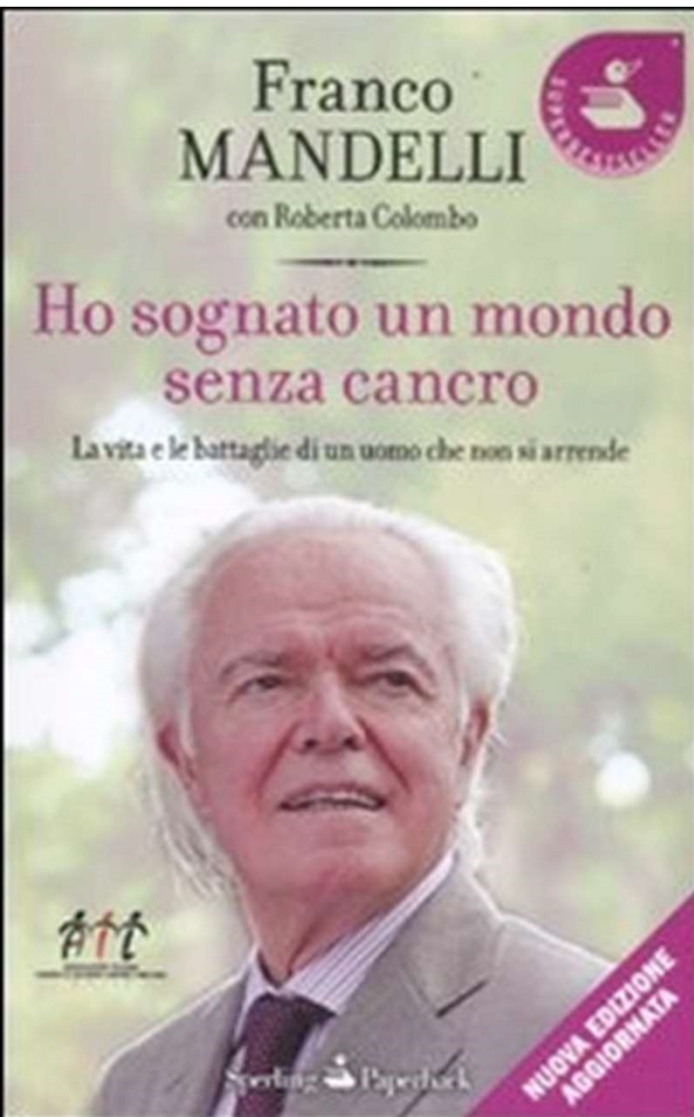


A close-up portrait of Franco Mandelli, an elderly man with white hair, wearing a brown suit jacket, a light blue shirt, and a patterned tie. He has a serious expression and is looking slightly to the right of the camera. The background is dark and out of focus.

*“ Ho visto uomini, donne, ragazzi  
ritrovare la voglia e la forza di lottare  
contro la loro maledetta malattia con  
tenacia e anche un po' di testardaggine.  
In fondo è quello che ho fatto io, per  
tutta la vita. ”*

*Franco Mandelli*

# L'inizio



*«...Partimmo in tre, io, Ottaviani e Manai, ognuno con la propria macchina.*

*Viaggiammo tutta la notte e tutto il giorno, sull'Aurelia – l'autostrada ancora non esisteva – e arrivammo a Roma che era già tardi.*

*Attraversammo tutta la città e, finalmente, fermai la mia macchina davanti al Policlinico Umberto I.»*

***Era il 27 dicembre 1957.***

## Variation in the Duration of Survival of Patients with Acute Leukemia

By BRIAN MACMAHON AND DONALD FORMAN

### RESULTS

#### *Variation by Cell Type*

Percentage survival for various periods after diagnosis is shown for the total 623 patients in figure 1. Almost half the patients died before the end of the first month after diagnosis, and half again of the survivors to the first month died

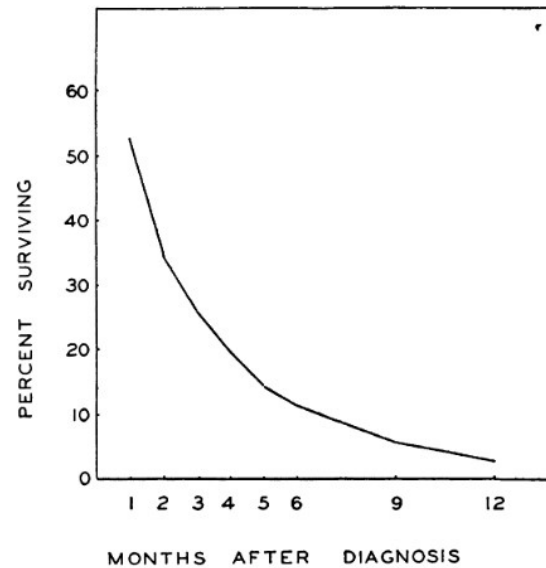
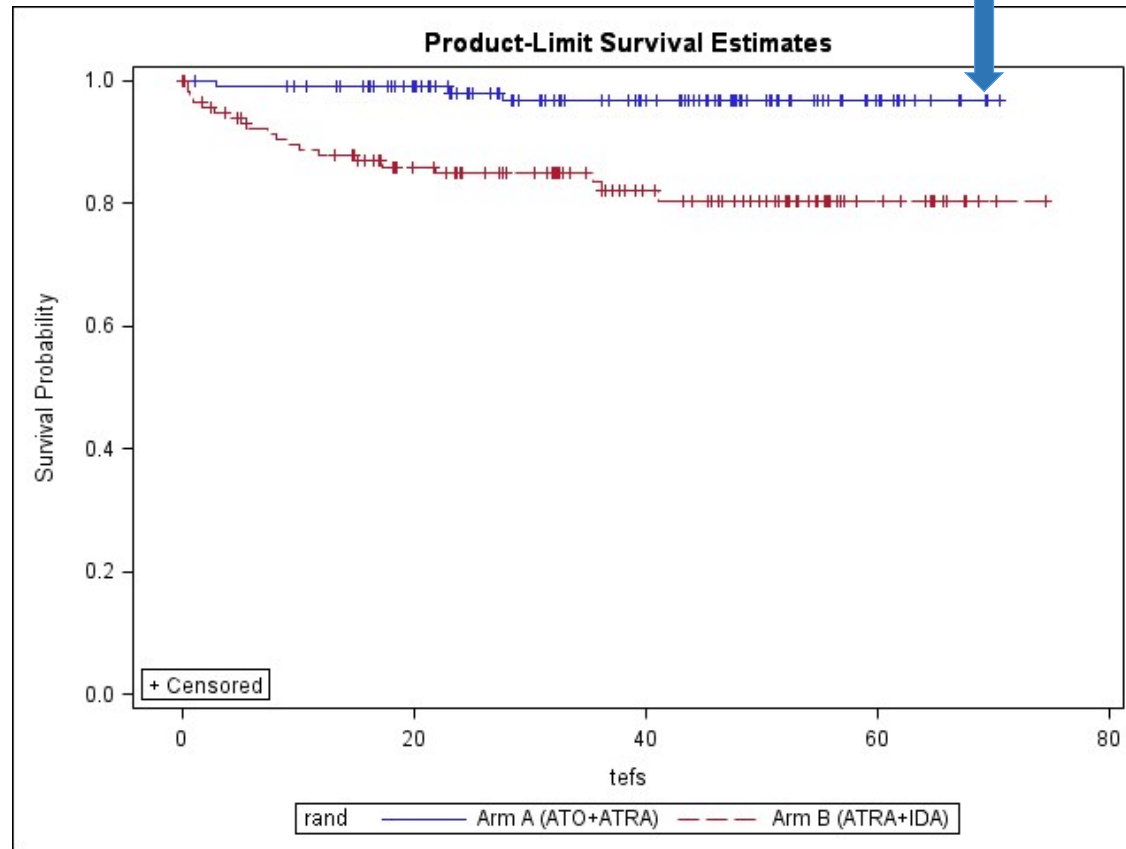


FIG. 1.—Percentage of patients with acute leukemia surviving for various periods after diagnosis, Brooklyn, 1943-52.

# Leucemia Acuta Promielocitica

## 30 anni dopo



# Il primo studio del GIMEMA

[Med Pediatr Oncol](#). 1978;4(3):231-40.

[Related Articles, Links](#)

Daunomycin, cytosine arabinoside and 6-thioguanine (DAT) vs vincristine, cytosine arabinoside and 6-thioguanine (VAT) in the induction treatment of acute nonlymphocyte leukemia: a randomized collaborative study.

[Mandelli F](#), [De Lipsis E](#), [Grignani F](#), [Martelli M](#), [Liso V](#), [Amadori S](#).

One hundred patients were entered in a cooperative study comparing the efficacy of two different regimens in the induction treatment of acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). Patients were randomly allocated to receive either the DAT or VAT combination; half of the patients were also randomized to receive CNS prophylaxis including intrathecal methotrexate + prednisone and cranial irradiation. Consolidation and maintenance therapy were uniform in responding patients. Out of 82 evaluable patients 41 (50%) attained complete remission (CR) with no significant difference between the two regimens. Median remission duration was slightly longer in the DAT group (32.5 vs 22 weeks) median survival was 34 weeks for all evaluable patients with no difference between the two schedules. Meningeal relapse occurred only in two patients after 19 and 99 weeks of continuous remission. Fourteen patients are still alive after 61 to greater than or equal to 155 weeks, of whom seven are in their initial remission (six in the DAT and one in the VAT group). We conclude that 1) DAT and VAT are equally effective in inducing CR in a high proportion of ANLL patients; 2) until marrow remission can be prolonged significantly, preventing CNS leukemia will not have any significant impact of the course of ANLL.

Publication Types:

- [Clinical Trial](#)
- [Randomized Controlled Trial](#)



1978 Le  
origini

La sopravvivenza mediana era di **34 settimane!**

**1980**

***Inaugurazione di  
via Chieti:  
«conquista» del  
primo Istituto  
dedicato  
all'ematologia  
(Reparti Adulto e  
Pediatico,  
Ambulatori).***



***Le volontarie diventano protagoniste  
del suo progetto, al fianco dei pazienti  
e di tutto il «team» sanitario.***



# 1982 Nasce il GIMEMA, come Gruppo Italia Meridionale...





1982

Eur J Haematol 1989;42:24–31

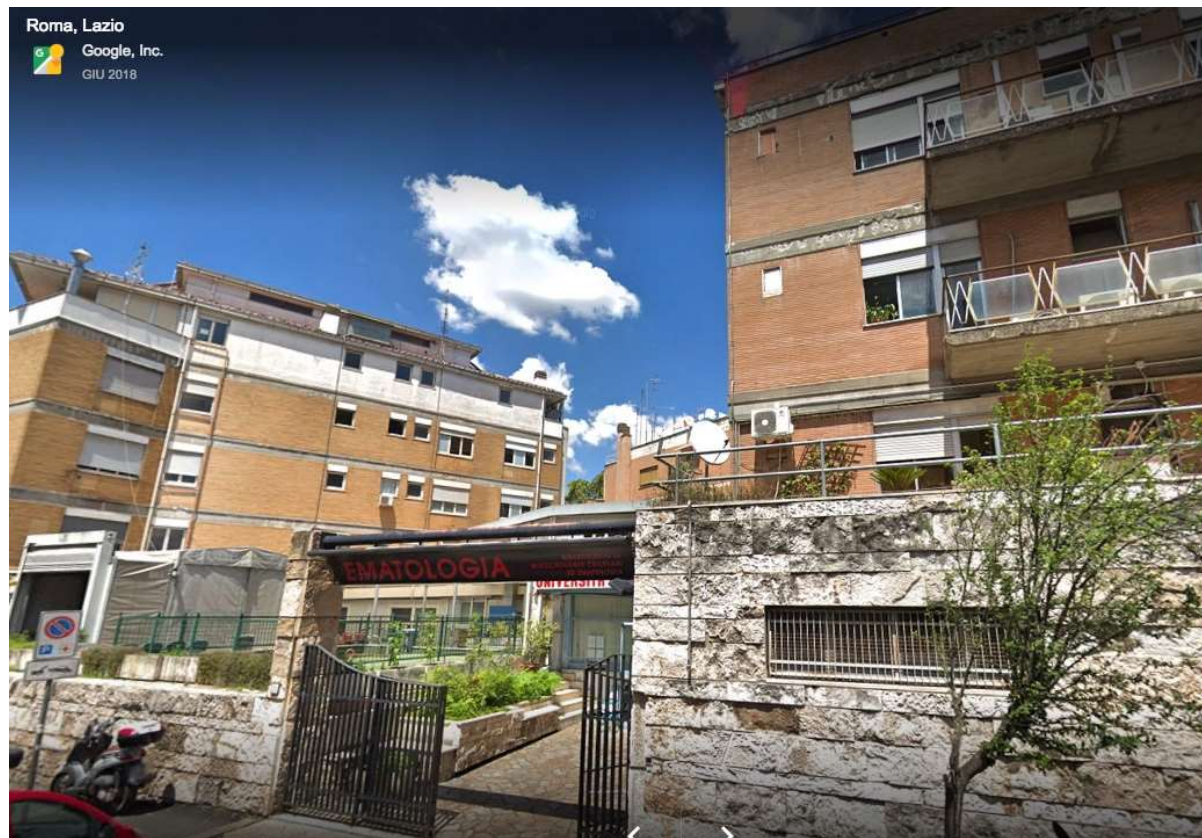
Key words: asparaginase – acute non-lymphocytic leukemia – high-dose ARA-C

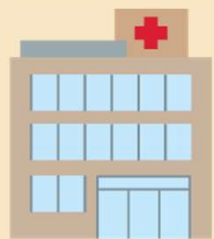
## High-dose ARA-C (HiDAC) plus asparaginase in elderly patients with acute non-lymphocytic leukemia: A pilot multicentric study by the Italian cooperative group GIMEMA

M. C. Petti<sup>1</sup>, F. Mandelli<sup>1</sup>, G. Avvisati<sup>1</sup>, A. Covelli<sup>1</sup>, S. Amadori<sup>1</sup>, V. Liso<sup>2</sup>, G. Leone<sup>3</sup>, A. De Laurentiis<sup>4</sup>, P. Leon<sup>5</sup>, A. Neri<sup>6</sup>, F. Grignani<sup>7</sup>, G. Tortolano<sup>8</sup>, L. Deriu<sup>9</sup> & F. Caronia

# L'Istituto di Ematologia: via Benevento

1985





Scuola  
in ospedale



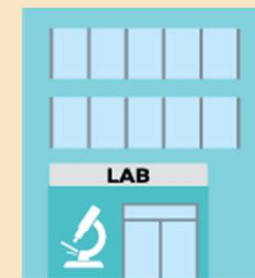
Radiologo  
Radioterapista



Ematologo



Nutrizionista



Laboratori

Pediatra



Chirurgo

Cardiologo



Anestesista

PAZIENTE



Ecografista



Psicologo

Odontoiatra



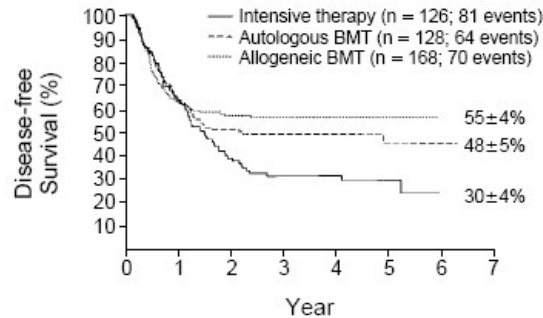
Infettivologo



ORIGINAL ARTICLE

### Autologous or Allogeneic Bone Marrow Transplantation Compared with Intensive Chemotherapy in Acute Myelogenous Leukemia

Robert A. Zittoun, M.D., Franco Mandelli, M.D., Roel Willemze, M.D., Theo de Witte, M.D., Boris Labar, M.D., Luigi Resegotti, M.D., Franco Leoni, M.D., Eugenio Damasio, M.D., Giuseppe Visani, M.D., Giuseppe Papa, M.D., Francesco Caronia, M.D., Marcel Hayat, M.D., Pierre Stryckmans, M.D., Bruno Rotoli, M.D., Pietro Leoni, M.D., Marc E. Peetermans, M.D., Murielle Dardenne, B.S., Maria Luce Vegna, M.D., Maria Concetta Petti, M.D., Gabriel Solbu, M.S., and Stefan Suciu, M.S. for the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups  
N Engl J Med 1995; 332:217-223 | January 26, 1995 | DOI: 10.1056/NEJM199501263320403



Intensive therapy	126	74	37	24	17	7	1
Autologous BMT	128	76	49	38	26	10	4
Allogeneic BMT	168	87	63	48	29	15	0

# EORTC-GIMEMA AML STUDY

## Protocollo AML 8 A

Il primo studio prospettico randomizzato per valutare l'efficacia del trapianto di cellule staminali nella Leucemia Mieloide Acuta.



# Il trapianto allogenico di cellule staminali



ASSOCIAZIONE ITALIANA CONTRO LE LEUCEMIE-LINFOMI E MIELOMA ONLUS



Dicembre  
1988



CONTRO  
LEUCEMIE,  
LINFOMI  
E MIELOMA  
BUONA  
STELLA







# 1996 Centralizzazione dei campioni

*Si vogliono standardizzare le metodiche diagnostiche, in particolare citogenetiche e molecolari*

*Inizia, di fatto, la ricerca Traslazionale negli studi GIMEMA*

*5 Laboratori coinvolti :*

- ROMA
- NAPOLI
- ORBASSANO
- FERRARA
- PERUGIA

# Leucemia Mieloide Acuta: NPM



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

[HOME](#)

[ARTICLES & MULTIMEDIA](#) ▾

[ISSUES](#) ▾

[SPECIALTIES & TOPICS](#) ▾

[FOR AUTHORS](#) ▾

[CME](#) ▸

ORIGINAL ARTICLE

[A Correction Has Been Published](#) ▸

## Cytoplasmic Nucleophosmin in Acute Myelogenous Leukemia with a Normal Karyotype

Brunangelo Falini, M.D., Cristina Mecucci, M.D., Ph.D., Enrico Tiacci, M.D., Myriam Alcalay, M.D., Ph.D., Roberto Rosati, Ph.D., Laura Pasqualucci, M.D., Roberta La Starza, M.D., Ph.D., Daniela Diverio, M.D., Emanuela Colombo, Ph.D., Antonella Santucci, M.D., Barbara Bigerna, Roberta Pacini, Alessandra Pucciarini, Ph.D., Arcangelo Liso, M.D., Marco Vignetti, M.D., Paola Fazi, M.D., Natalia Meani, Ph.D., Valentina Pettrossi, Ph.D., Giuseppe Saglio, M.D., Franco Mandelli, M.D., Francesco Lo-Coco, M.D., Pier-Giuseppe Pelicci, M.D., Ph.D., and Massimo F. Martelli, M.D., for the GIMEMA Acute Leukemia Working Party\*

N Engl J Med 2005; 352:254-266 | January 20, 2005 | DOI: 10.1056/NEJMoa041974

REPERTORIO N. 63260

RACCOLTA N. 13288

# 1998 La Fondazione

Viene Costituita la Fondazione GIMEMA Onlus

Presidente

Prof. Franco Mandelli

Consiglio direttivo

Prof. Sergio Amadori (vice presidente)

Prof.ssa Giovanna Meloni

Dr. Marco Vignetti

Prof. William Arcese

Dott.ssa Luciana Annino

Prof. Bruno Rotoli

Prof. Giuseppe Leone

Prof. Luigi Gugliotta

ATTO COSTITUTIVO DI FONDAZIONE

REPUBBLICA ITALIANA

L'anno milienovecentonovantotto, il giorno quattordici del

mese di luglio

14.VII.1998

in Roma, nel mio studio.

Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto

*Viene deciso che si può occupare anche  
di ematologia NON neoplastica*



**2004  
Nascono i  
Working  
Parties**

**Gruppi di lavoro orientati per Patologia e/o problematiche con commissioni operative per l'approfondimento di temi specifici.**

**Leucemie Acute**  
Chairman Prof. Amadori

**Leucemia Mieloide Cronica**  
Chairman Prof. Baccarani

**Malattie Mieloproliferative Croniche**    **Mieloma Multiplo**  
Chairman Prof. Vannucchi    Chairman Prof. Boccadoro

**Malattie Linfoproliferative Croniche**    **Piastrinopenie ed Anemie**  
Chairman Prof. Foà    Chairman Prof. Rodeghiero

**Qualità di Vita**  
Chairman Dott. Efficace

**Emostasi e Trombosi**  
Chairman Prof. De Stefano

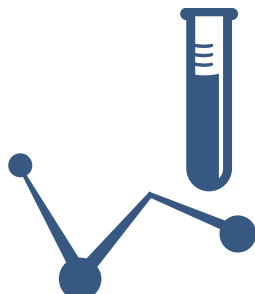
**Sindromi Mielodisplastiche**  
Chairman Prof. Cazzola

# Il Centro Dati

Il Centro Dati è una struttura operativa estremamente professionale e informatizzata, in cui figure multidisciplinari (medici, biologi, farmacisti, biostatistici, avvocati ...) collaborano tra loro per svolgere le seguenti attività



Progettazione e organizzazione degli studi clinici, dalla ideazione, alla stesura del protocollo alla gestione degli affari regolatori per le comunicazioni con i Comitati Etici e autorità competenti.



Conduzione delle sperimentazioni cliniche, coordinamento dei centri partecipanti, gestione della raccolta dati e distribuzione farmaci sperimentali.



Farmacovigilanza, analisi statistiche e pubblicazione di report e lavori scientifici.



Erogazione di corsi di formazione e attività di divulgazione scientifica.

# ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA



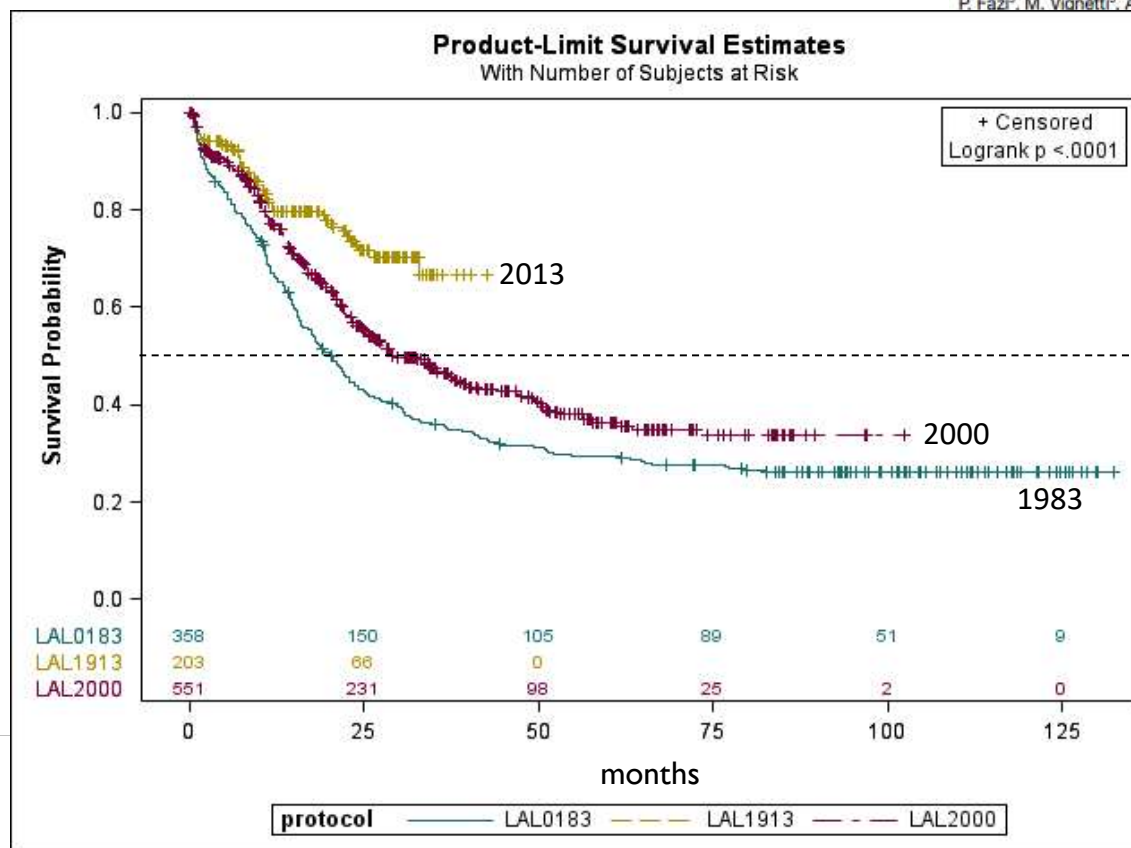
EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION



PS919

## FIRST RESULTS OF NEW GIMEMA TRIAL LAL1913 FOR ADULT PATIENTS WITH PHILADELPHIA-NEGATIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (PH- ALL)

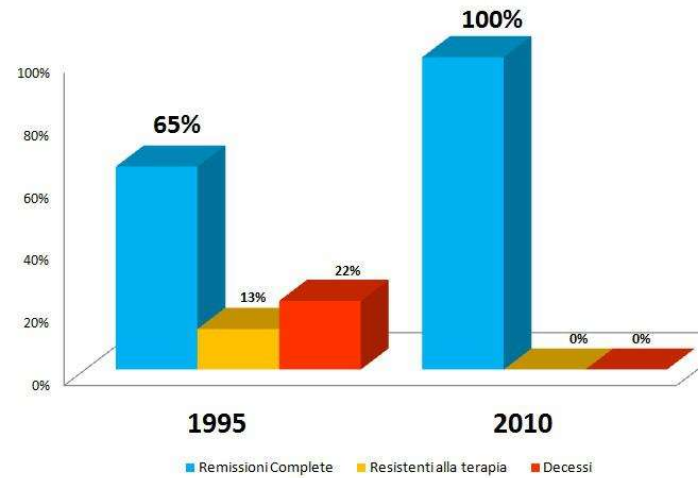
R. Bassan<sup>1\*</sup>, S. Chiaretti<sup>2</sup>, F. Paolori<sup>3</sup>, E. Audisio<sup>4</sup>, L. Marbello<sup>5</sup>, E. Borlenghi<sup>6</sup>, P. Zappasodi<sup>7</sup>, F. Di Raimondo<sup>8</sup>, G. Martinelli<sup>9</sup>, D. Mattei<sup>10</sup>, A. Cortelezzi<sup>11</sup>, M. Bocchia<sup>12</sup>, P. De Fabritiis<sup>13</sup>, M. Bonifacio<sup>14</sup>, A. Candoni<sup>15</sup>, V. Cassibba<sup>16</sup>, P. Di Bartolomeo<sup>17</sup>, G. Latte<sup>18</sup>, M. Offidani<sup>19</sup>, I. Della Starza<sup>2</sup>, O. Spinelli<sup>20</sup>, A. Santoro<sup>21</sup>, L. Ella<sup>2</sup>, M. S. De Propris<sup>2</sup>, A. Guarini<sup>22</sup>, A. Vitale<sup>2</sup>, P. Fazzi<sup>3</sup>, M. Vignetti<sup>3</sup>, A. Rambaldi<sup>20</sup>, R. Foà<sup>2</sup>



# Ph+ ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA

From [www.bloodjournal.org](http://www.bloodjournal.org) by guest on January 18, 2015. For personal use only.

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS



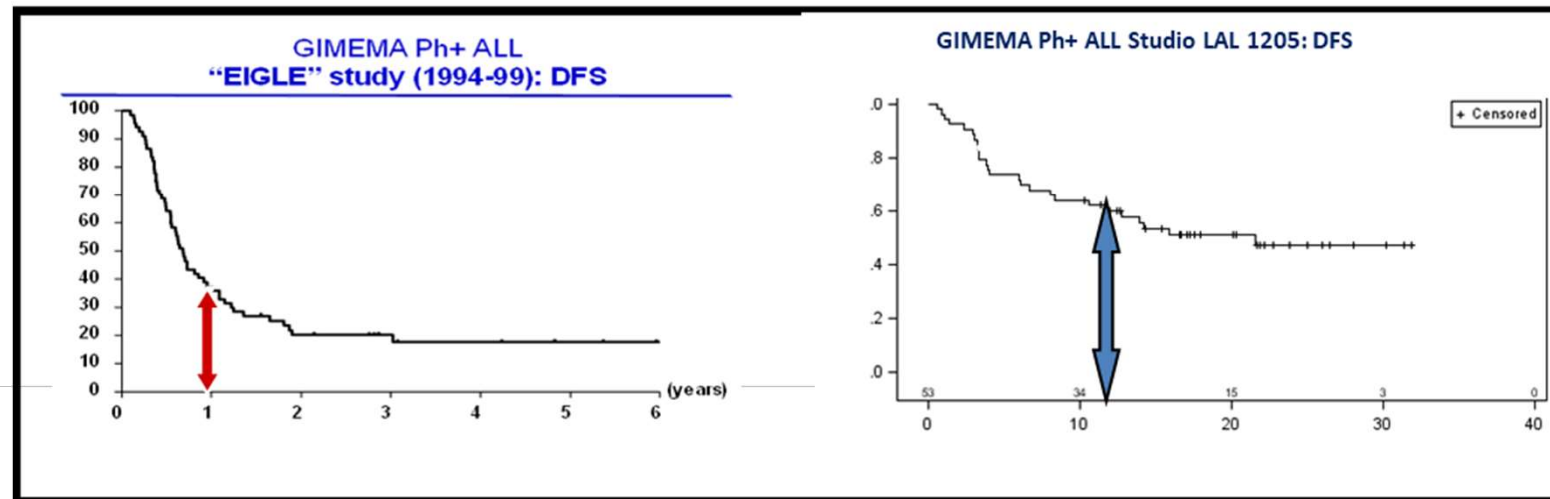
## Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia

Robin Foà,<sup>1</sup> Antonella Vitale,<sup>1</sup> Marco Vignetti,<sup>2</sup> Giovanna Meloni,<sup>1</sup> Anna Guarini,<sup>1</sup> Maria Stefania De Propris,<sup>1</sup> Loredana Elia,<sup>1</sup> Francesca Paoloni,<sup>2</sup> Paola Fazi,<sup>2</sup> Giuseppe Cimino,<sup>1</sup> Francesco Nobile,<sup>3</sup> Felicetto Ferrara,<sup>4</sup> Carlo Castagnola,<sup>5</sup> Simona Sica,<sup>6</sup> Pietro Leoni,<sup>7</sup> Eliana Zuffa,<sup>8</sup> Claudio Fozza,<sup>9</sup> Mario Luppi,<sup>10</sup> Anna Candoni,<sup>11</sup> Ilaria Iacobucci,<sup>12</sup> Simona Soverini,<sup>12</sup> Franco Mandelli,<sup>13</sup> Giovanni Martinelli,<sup>12</sup> and Michele Baccarini,<sup>12</sup> on behalf of the GIMEMA Acute Leukemia Working Party

<sup>1</sup>Department of Cellular Biotechnologies and Hematology, "Sapienza" University, Rome, Italy; <sup>2</sup>Trial Office, GIMEMA Foundation, Rome, Italy; <sup>3</sup>Hematology, Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria, Italy; <sup>4</sup>Hematology and Stem Cell Transplantation Unit, Cardarelli Hospital, Napoli, Italy; <sup>5</sup>Hematology, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Policlinico San Matteo, University of Pavia, Pavia, Italy; <sup>6</sup>Hematology, Sacro Cuore Catholic University, Rome, Italy; <sup>7</sup>Hematology, Ospedali Riuniti, Ancona, Italy; <sup>8</sup>Oncology, S. Maria delle Croci Hospital, Ravenna, Italy; <sup>9</sup>Hematology, University Hospital, Sassari, Italy; <sup>10</sup>Oncohematology, Centro Oncologico, Modena, Italy; <sup>11</sup>Hematology, University Hospital, Udine, Italy; <sup>12</sup>Hematology-Oncology, S. Orsola-Malpighi University, Bologna, Italy; and <sup>13</sup>GIMEMA, GIMEMA Foundation, Rome, Italy

Past

Present







ASSOCIAZIONE ITALIANA  
CONTRO LE LEUCEMIE-LINFOMI E MIELOMA  
O N L U S

2006 Collaborazione AIL-  
GIMEMA

- Terzo Convegno Nazionale AIL
- **“PROMUOVERE LA RICERCA A FAVORE DEL MALATO”**.  
Roma, 27 ottobre 2007.
- *Maratone televisive per raccolta fondi*
- (Buona Domenica, la RAI per l'AIL, 30 Ore per la Vita...)

...chi non vorrebbe arrivare a un risultato così !

Issue 3, Section A  
Monday, December 10, 2012  
Atlanta, GA

Read this issue online at  
[www.hematology.org/ashnewsdaily2012\\_m](http://www.hematology.org/ashnewsdaily2012_m)

## Curing Acute Promyelocytic Leukemia: Farewell to Chemotherapy

By JOSE A. BUFILL, MD

**T**he treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) has evolved rapidly since the 1980s, when hematologists began

to acknowledge that the traditional 7+3 regimen was inadequate for this distinctive and deadly type of myeloid leukemia. Thus began a 30-year movement away from empiric, chemotherapy-based approaches

and toward targeted trend driven by serendipity, and by exceptional cooperation among clinical scientists.

First, Chinese investigators in the late 1980s reported remissions in patients treated with

SCHEDULE

10:00 a.m.  
Hall Thomas Lecture  
by Timothy J. Ley, MD  
Level 1, Building B

m - 12:00 noon

# GIMEMA APL 0406 Acute Promyelocytic Leukemia

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 11, 2013

VOL. 369 NO. 2

## Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia

F. Lo-Coco, G. Avvisati, M. Vignetti, C. Thiede, S.M. Orlando, S. Iacobelli, F. Ferrara, P. Fazi, L. Cicconi, E. Di Bona, G. Specchia, S. Sica, M. Divona, A. Levis, W. Fiedler, E. Cerqui, M. Breccia, G. Fioritoni, H.R. Salih, M. Cazzola, L. Melillo, A.M. Carella, C.H. Brandts, E. Morra, M. von Lilienfeld-Toal, B. Hertenstein, M. Wattad, M. Lübbert, M. Hänel, N. Schmitz, H. Link, M.G. Kropp, A. Rambaldi, G. La Nasa, M. Luppi, F. Ciceri, O. Finizio, A. Venditti, F. Fabbiano, K. Döhner, M. Sauer, A. Ganser, S. Amadori, F. Mandelli, H. Döhner, G. Ehninger, R.F. Schlenk, and U. Platzbecker for Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto, the German–Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group, and Study Alliance Leukemia

# OGGI



**148 centri in Italia**

- La Fondazione GIMEMA «FRANCO MANDELLI» è una realtà consolidata ed affermata che coordina un network nazionale, a cui partecipa la quasi totalità dei centri ematologici italiani e gestisce numerose collaborazioni internazionali.
- Attraverso un network organizzativo, tutti i centri italiani afferenti al gruppo GIMEMA sono in grado di offrire ai pazienti le stesse possibilità diagnostiche e terapeutiche a prescindere dal luogo della cura.

# Laboratori in rete

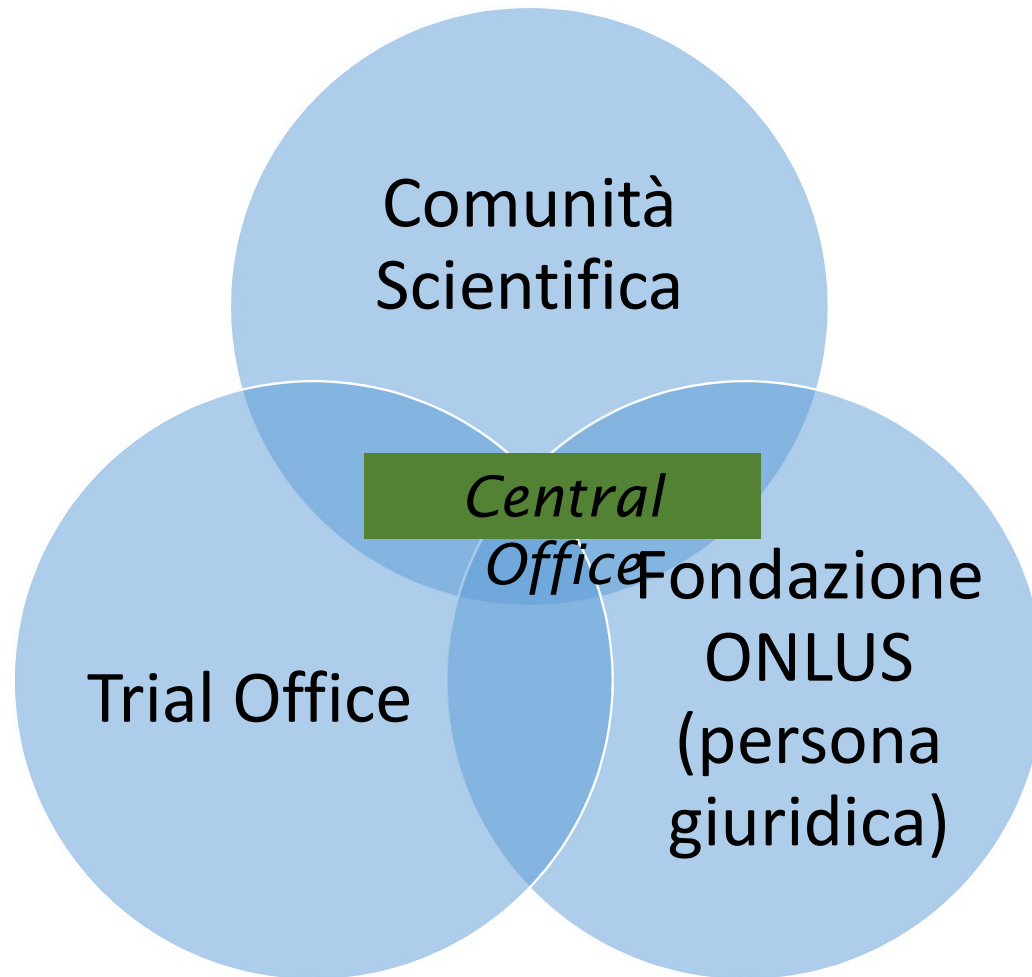
GIMEMA ha creato un network di laboratori per l'esecuzione delle analisi biologiche. I campioni dei pazienti vengono inviati, a seconda della patologia e delle indagini richieste, ad uno dei laboratori dislocati sul territorio nazionale.

Nella cartina sono indicate le città con i laboratori di riferimento per

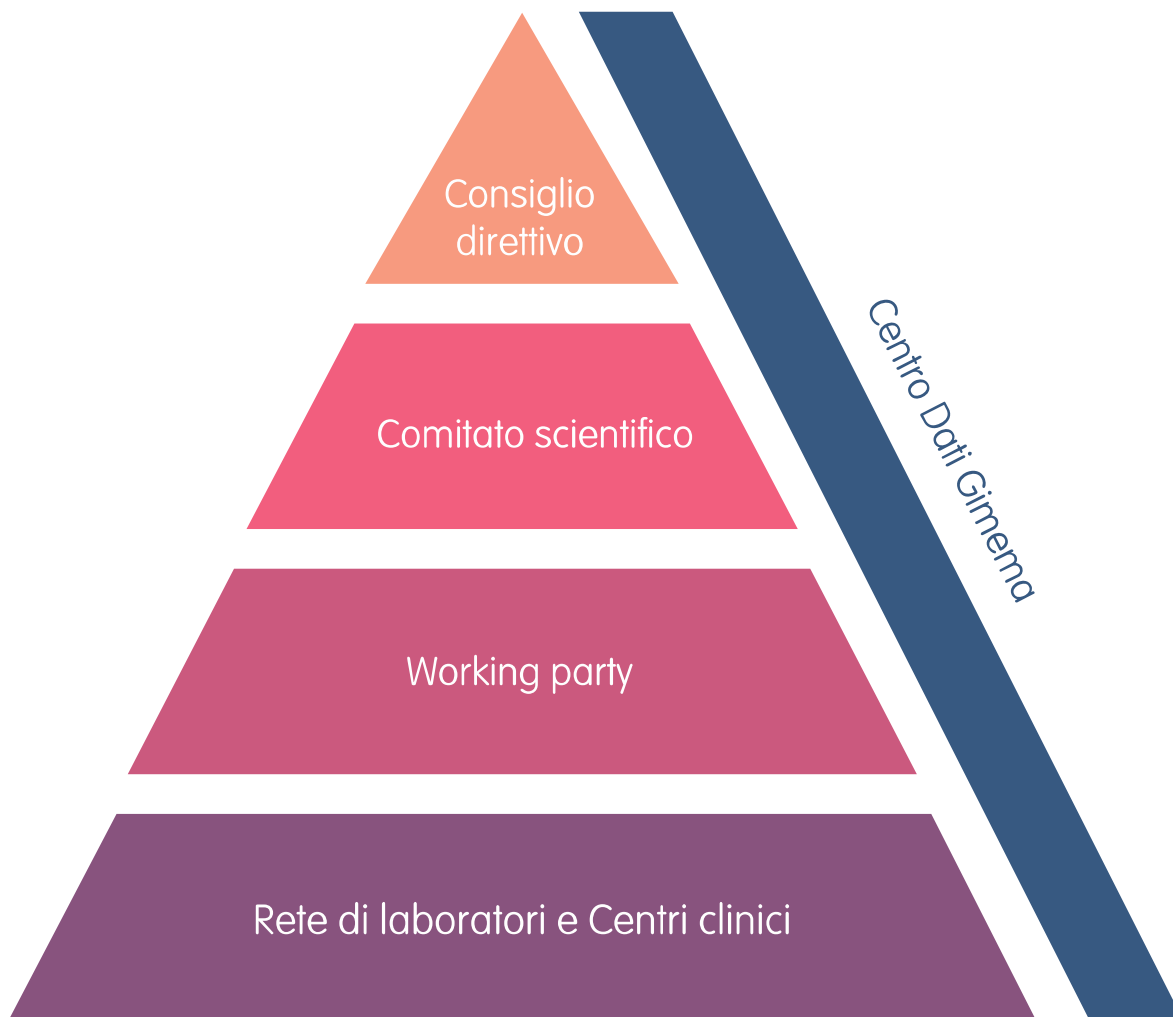
- Leucemia Mieloide Acuta (Rete LabNet AML) e Leucemia Promielocitica Acuta
- Leucemia Mieloide Cronica (Rete Labnet LMC)
- Leucemia Linfoide Acuta
- Leucemia Linfoide Cronica



# «GIMEMA» .... Quale.....????



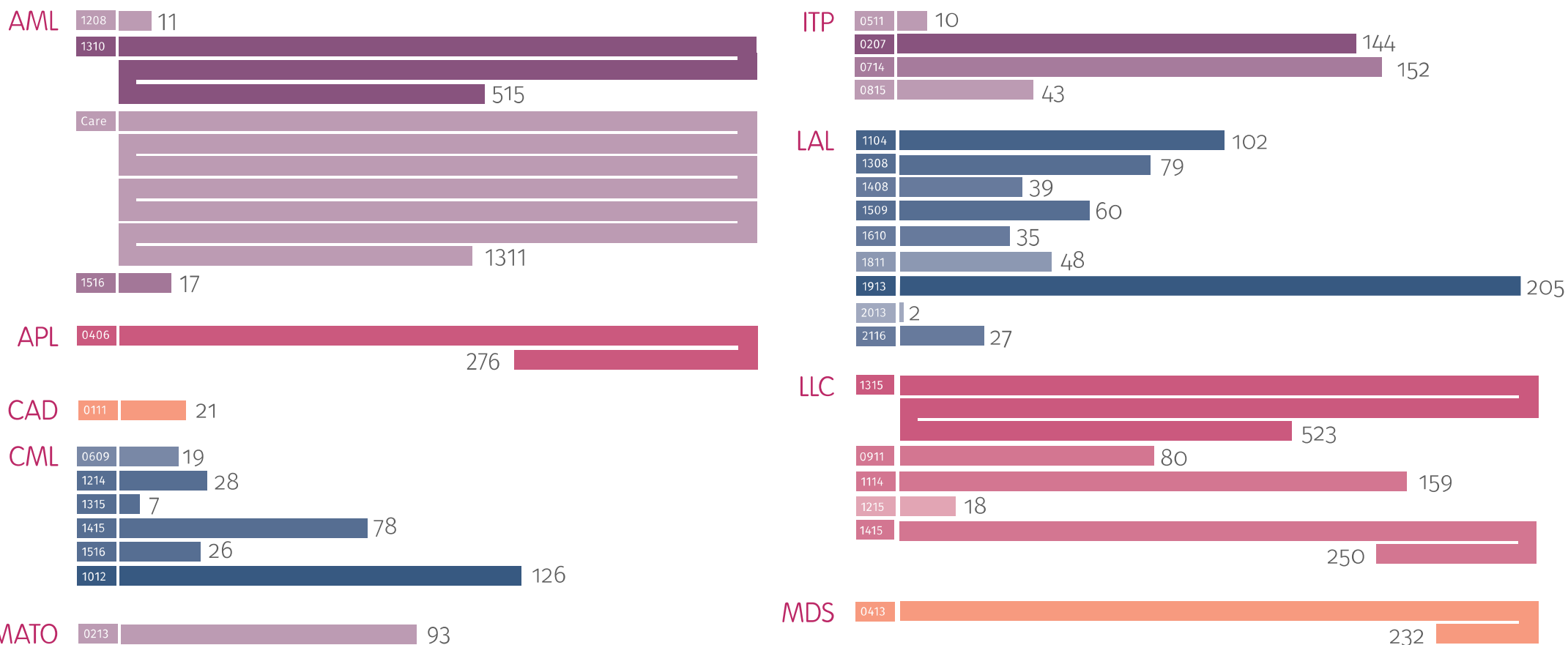
# Una struttura di lavoro vincente



- Il **Presidente** della Fondazione GIMEMA è stato il Prof. Franco Mandelli, fino al 12 luglio 2018, quando è subentrato il dr. Marco Vignetti.
- Il **Consiglio Direttivo** ha tutti i poteri di ordinaria e straordinaria amministrazione.
- Il **Comitato Scientifico** valuta il contenuto scientifico dei nuovi progetti.
- Completano l'organizzazione:
- I **Working Parties** sono 10 gruppi di lavoro orientati per tipo di patologia ematologica, la vera anima scientifica del GIMEMA. I massimi esperti italiani di ogni settore si incontrano regolarmente per confrontare le proprie opinioni scientifiche
- Il GIMEMA utilizza un sistema di centralizzazione delle analisi biologiche e la **Rete di Laboratori** è operativa sin dal 1996. I campioni dei pazienti afferenti ai centri clinici vengono inviati ad uno dei laboratori dislocati sul territorio nazionale.
- Il **Centro Dati** con un organico multidisciplinare di oltre 30 persone coordina tutte le attività di ricerca della Fondazione, assicurandosi che siano svolte in conformità alle norme internazionali di buona pratica clinica.

# La ricerca in numeri

Nel corso del 2017 sono stati **oltre 6000 i pazienti** gestiti dal Centro Dati della Fondazione GIMEMA, distribuiti tra **35 studi clinici**.





# La ricerca in numeri - QoL

La **Qualità della Vita** studia quanto una malattia, o una particolare terapia, impatti sulla vita di una persona.

Lo scopo di uno studio che abbia tra i suoi obiettivi anche la valutazione della qualità di vita del paziente è quello di fornire dati scientifici utili per compiere scelte terapeutiche sempre più consapevoli.

Questa Unità sta portando avanti importanti programmi di ricerca a livello nazionale ed internazionale. Molti degli studi attualmente in corso sono condotti in

collaborazione con l'Associazione Italiana contro le Leucemie Linfomi e Mieloma AIL e con importanti

Enti di ricerca in Europa e negli USA.

Promys



Leonida



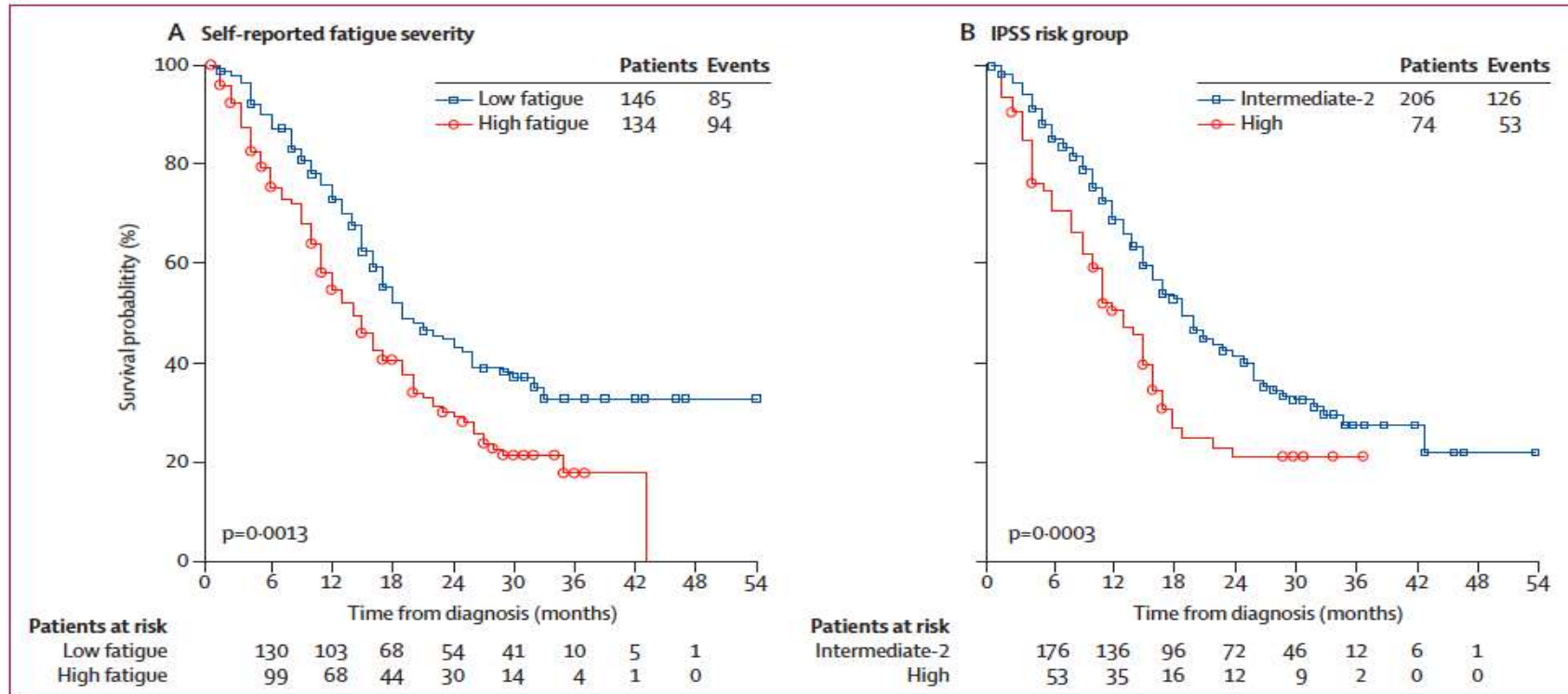
APL 0816



Clarity



## La Qualità di Vita e i «Patient Reported Outcome» in Ematologia



**Figure 1: Overall survival by baseline patient's self-reported fatigue severity and IPSS risk group**

Low fatigue denotes patients reporting a baseline EORTC QLQ-C30 fatigue score lower than median value (34 points). High fatigue denotes patients reporting a baseline EORTC QLQ-C30 fatigue score equal or higher than the median value. EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer, quality of life questionnaire-core 30. IPSS=International Prognostic Scoring System.

# La ricerca per il paziente

- Solo negli ultimi anni sono stati messi a disposizione dei malati moltissimi farmaci non altrimenti disponibili (molti dei quali di ultima generazione) perché non in commercio o ancora non autorizzati per la malattia per la quale sono stati usati nei protocolli GIMEMA



In **azzurro** i quattro farmaci che, grazie ai risultati degli studi GIMEMA sono stati inseriti nella lista di quelli erogati dal SSN secondo legge 648. Il Triossido di Arsenico, ha ottenuto anche l'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa (EMA) e negli USA (FDA)

## Nelle Leucemie Acute Linfoidi

1. Dasatinib
2. Blinatumomab
3. **Peg Asparaginasi**
4. Inotuzumab
5. Ponatinib
6. Clofarabina
7. **Erwinase**

## Nelle Leucemie Acute Mieloidi

1. Midostaurina
2. **Triossido di Arsenico**
3. Decitabina
4. Venetoclax
5. **Gentuzumab Ozogamicin**

## Nelle Sindromi Mielodisplastiche

1. Deferasirox

## Nelle Leucemie Mieloidi Croniche

1. Imatinib
2. Nilotinib
3. Bosutinib
4. Ponatinib

## Nella Piastrinopenia Autoimmune

1. Eltrombopag

## Nelle Leucemie Linfatiche Croniche

1. Rituximab
2. Ofatumumab
3. Ibrutinib
4. Venetoclax
5. Bendamustina
6. Lenalidomide

“Il valore di una persona risiede in ciò che è capace di dare e non in ciò che è capace di prendere.”

*Albert Einstein*



*Ciao, Prof...*

