

2nd International Meeting
on Lung Cancer

October
22-23
2021

Golden Age Hotel
Athens - GREECE

Organized by



Παγκρήτια Ένωση
Βιοιατρικής Έρευνας
Cretan Association
For Biomedical Research

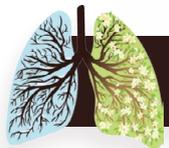
Under the auspices of



Hellenic
Society of
Pathology
1964



Γραμματεία
 SCCP[®]
Scientific | Cultural
Events & Publications
www.scep.gr



WELCOME LETTER

Dear Colleagues, Dear friends,

The Covid-19 pandemic has affected all aspects of public life, including scientific activity in the field of Medicine in general and Oncology in particular, creating problems in scientific encounter and exchange of scientific views. In these difficult conditions, going "against" the adverse environment, we considered that it would be very important to have a closer contact between the scientific community in Greece and abroad in the field of Thoracic Oncology and so it was decided to organize this meeting on Developments in Biology and Treatment of Thoracic Malignancies. Therefore, this meeting was organized for the first time last and it was really very successful, informative and pleasant experience. For these reasons we decided to expand our efforts and to organize the 2nd International Meeting on Lung Cancer on October 22-23, 2021 in Athens.

This event falls within a general effort to mobilize Greek Scientists who live and work abroad dealing with Thoracic Tumors both researchers and clinicians. We strongly believe that such an effort could only have positive results from the simple acquaintance and recording of our strengths to the human and comradely contact, the prospects for the development of research collaborations and, of course, the training of young scientists in European centers of excellence. We know that this effort will be difficult, but the positive response of that idea from our colleagues creates real optimism and encourages us to continue to achieve this goal.

This event dedicated on the subject of Thoracic Oncology also aims to be the basis for the creation of a general Network of scientists working abroad and in Greece and to highlight the possibilities of common interest and goals and collaborations both at clinical and laboratory level.

For this purpose, the structure of the program has been decided to include a small number of tutorial lectures and mainly to devote time to presenting the research interests and projects of the participants, both in the form of results and in the form of the basic design of the research program.

Within the grounds of the 2nd International Meeting on Lung Cancer, we wish to welcome you and warmly thank you for your support.

The Organizing & Scientific Committee

P. Christopoulos

MD, PhD, Hematologist - Medical Oncologist,
 Thoraxklinik and National Center for
 Tumor Diseases, Heidelberg University Hospital,
 Germany

F. Dimitrakopoulos

MD, PhD, Medical Oncologist, Division of
 Oncology & Molecular Oncology Laboratory,
 Department of Medicine, University of Patras,
 Greece

V. Georgoulas, MD

Emeritus Professor of Medical Oncology,
 School of Medicine,
 University of Crete

N. Karachaliou

MD, PhD, Medical Director,
 Global Clinical Development,
 Merck Healthcare KGaA,
 Darmstadt, Germany

A. Kotsakis

MD, PhD, Associate Professor of
 Medical Oncology,
 Director of Department

I. Mountzios

MD, MSc, PhD, Medical Oncologist,
 2nd Oncology Department and
 Clinical Trials Unit, Henry Dunant
 Hospital Center, Athens, Greece

D. Papadatos - Pastos

MRCP(UK), PhD, Consultant in Medical Oncology
 Lung Cancer and Acute Oncology University
 College London Hospitals and The Princess
 Alexandra Hospital, UK

M. Rovithi

Medical Oncologist,
 Agios Nikolaos General
 Hospital, Crete,
 Greece

ORGANIZING & SCIENTIFIC COMMITTEE

P. Christopoulos

F.I. Dimitropulos

V. Georgoulas

N. Karachaliou

A. Kotsakis

I. Mountzios

D. Papadatos - Pastos

M. Rovithi

CONNECT WITH PURPOSE



TECENTRIQ® 1.200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
TECENTRIQ® 1.200 mg • Ελλάδα Α.Τ.: 4569,00 € - Ν.Τ.: €3799,53 € • Κύπρος Μ.Α.Τ.: 4993,57 €
TECENTRIQ® 840 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
TECENTRIQ® 840 mg • Ελλάδα Α.Τ.: 2934,12 € - Ν.Τ.: 2428,08 € • Κύπρος Μ.Α.Τ.: 3122,75 €
Τρόπος Διάθεσης TECENTRIQ®: Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από γιατρό με κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία.

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αιτήσεων.

ROCHE (Hellas) A.E.

Αλαμάνος 4 & Δελφίων 151 25 Μαρούσι, Αττική
Τηλ.: 210 6166100, fax: 210 6166159
email: hellas.medinfo@roche.com

Ελλάδα 800 111 93 00 (δωρεάν γραμμής επικοινωνίας)
Κύπρος 800 92 668 (δωρεάν γραμμής επικοινωνίας)

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχής παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Πρέπει να γίνεται αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει επίσης να αναφέρονται στη Roche (Hellas) A.E. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τη Μονάδα Φαρμακοεπιτήρησης της Roche (Hellas) A.E., είτε αποστέλλοντας e-mail (hellas.drugsafety@roche.com), είτε τηλεφωνικά (+30 210 6166100).



ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε: **ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για **ΟΛΑ** τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «**KITPINH KAPTA**»

TECENTRIQ_HCC_4_1220

Friday, October 22, 2021

08.20-08.30 **Welcome Address - Meeting Perspectives**
A. Kotsakis (GR), N. Karachaliou (DE)

08.30-09.20 **Session I: Biology of Lung Cancer**
Chairs: G. Koukoulis (GR), N. Karachaliou (DE)

08.30-08.50 Microenvironment in NSCLC
08.50-09.10 Heterogeneity of NSCLC and tumor evolution
09.10-09.20 Q&A

P. Foukas (GR)
C. Hiley (UK)

09.20-10.10 Oral presentations 1

01-1 09.20 -09.35 **AN INTERTWINED LYSOSOMAL GENE EXPRESSION AND FUNCTION MODULE DRIVEN BY TYPE I IFNS SHAPES CDCS1 IN TUMORS**
E. Aerakis, D. Kerdidani, I. Angelidis, M. Matthaiakaki, S. Henri, M. Tsumakidou

01-2 09.35-09.50 **HLA-CLASS-I EXPRESSION IS FREQUENTLY LOST IN NSCLC AND RELATES WITH LOW CD8+ LYMPHOCYTIC INFILTRATION AND POOR POSTOPERATIVE PROGNOSIS**
A. Giatromanolaki, I. M. Koukourakis, M. Kouroupi, M. I. Koukourakis

01-3 09.50-10.05 **THE ROLE OF PATIENT-DERIVED XENOGRAFTS IN INTRATUMOR HETEROGENEITY STUDIES**
Z. Kanaki, A. Voutsina, A. Markou, I.S. Pateras, K. Potaris, M. Avgeris, P. Makrythanasis, E. Athanasiadis, I. Vamvakaris, E. Patsea, K. Vaclav, E. Lianidou, V. Georgoulis, A. Kotsakis, A. Klinakis

10.05-10.30 **Special lecture (I): COVID-19 and cancer**
Chairs: A. Kotsakis (GR), D. Papadatos - Pastos (UK)

10.05-10.25 Challenges in Covid-19 era in the treatment of thoracic Tumors
10.25-10.30 Q&A

G. Geropoulos (UK)

10.30-11.00 Coffee Break

11.00-12.10 **Session II: Treatment Advances in oncogene driven NSCLC (I)**
Chairs: P. Christopoulos (DE), F. I. Dimitrakopoulos (GR)

11.00-11.20 Rare EGFR mutations: How to treat?
11.20-11.40 The future of TKIs in the adjuvant setting
11.40-12.00 Targeting resistance mechanisms to EGFR TKIs
12.00-12.10 Q&A

A. Georgiou (UK)
E. Karapanagiotou (UK)
I. Mountzios (GR)

12.10-12.40 Oral presentations 2

02-1 12.10-12.25 **DETECTION OF EGFR MUTATIONS IN PLASMA cfDNA AND PAIRED CTCs OF NSCLC PATIENTS BEFORE AND AFTER OSIMERTINIB THERAPY USING CRYSTAL DIGITAL PCR**
A. Ntzifa, A. Kotsakis, V. Georgoulis, E. Lianidou

02-2 12.25-12.40 **Identification of PD-L1 and pS6 expression in circulating tumor cells of Osimertinib-treated non-small-cell lung cancer patients**
E. Pantazaka, A. Ntzifa, E. Lianidou, A. Kotsakis, V. Georgoulia, G. Kallergi

LORVIQUA[®]
LORLATINIB

XALKORI[®]
CRIZOTINIB

Pfizer Oncology

PP-LQA-CRC-0007-JUN20

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες, συμβουλευθείτε τις
Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων που διατίθενται από την εταιρεία

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. Λ. Μεσογείων 243, Ν. Ψυχικό 15451, Αθήνα, Ελλάδα, Τηλ. Επικοινωνίας 210-6785800, Αριθ. Γ.Ε.ΜΗ. 000242901000
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH) Λεωφόρος Αθαλάσσης 26, 2018 Λευκωσία, Κύπρος, Τηλ. Επικοινωνίας: +357 22 817690



2nd International Meeting on Lung Cancer

October 22-23 2021 Golden Age Hotel Athens - GREECE

12.40-13.30 Special lectures (II) - ALK and KRAS driven NSCLC

Chairs: **G. Oikonomopoulos (GR), E. Karapanagiotou (UK)**

12.40-13.00 ALK positive lung cancer

13.00-13.20 KRAS mutant lung cancer: light at the end of the tunnel?

13.20-13.30 Q&A

P. Christopoulos (DE)

F. Koinis (GR)

13.30-14.00 Light lunch

14.00-15.35 Session III: Biomarker driven therapy in rare lung cancer subtypes

Chairs: **P. Christopoulos (DE), Ch. Charalambous (CY)**

14.00-14.20 Diagnosis and treatment of MET-positive NSCLC

14.20-14.40 Diagnosis and treatment of HER2-positive NSCLC

14.40-15.00 Diagnostic workup and treatment of NTKR positive tumors

15.00-15.20 The future of ADCs in advanced NSCLC

15.20-15.35 Q&A

N. Karachaliou (DE)

Sponsored by **MERCK**

G. Nintos (UK)

M. Rovithi (GR)

K. Boleti (UK)

15.35-16.05 Oral presentations 3

03-1 15.35-15.50 **ACTIVITY OF OSIMETRINIB IN PRETREATED PATIENTS (pts) WITH EPIDERMAL RECEPTOR GROWTH FACTOR MUTANT (EGFRmt) NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC), ACCORDING TO DETECTION OF CIRCULATING PLASMA DNA (ctDNA)**

E. Kontopodis, G. Kallergi, A. Ntzifa, N. Jordana-Ariza, N. Karachaliou, E. Pantazaka, Ch. Charalambous, A. Psyrris, A. Tsaroucha, I. Boukovinas, A. Koumariou, D. Hatzidaki, E. Lianidou, V. Georgoulis, R. Rosell, A. Kotsakis

03-2 15.50-16.05 **IS VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC (VATS) SLEEVE LOBECTOMY A FEASIBLE ALTERNATIVE TO OPEN SURGERY FOR CENTRALLY LOCATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER?**

I. Loufopoulos, G. Geropoulos, N. Madouros, K. Kapriniotis, C. Kakos, K. Bhakhri, D. Papadatos - Pastos, N. Panagiotopoulos

16.05-16.30 Coffee Break

16.30-17.40 Session IV: Liquid Biopsy, Biomarkers

Chairs: **K. Boleti (UK), F. I. Dimitrakopoulos (GR)**

16.30-16.50 Liquid Biopsy Biomarkers in Lung Cancer

16.50-17.10 Monitoring of metastatic disease with ctDNA

17.10-17.30 Monitoring of minimal residual disease using ctDNA

17.30-17.40 Q&A

E. Lianidou (GR)

F. Papageorgiou (GR)

C. Abbosh (UK)



17.40-18.10 **Oral presentations 4**

- 04-1** 17.40-17.55 **EVALUATION OF MONOCARBOXYLATE TRANSPORTER 4 (MCT4) EXPRESSION AND ITS PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN CIRCULATING TUMOR CELLS FROM PATIENTS WITH EARLY STAGE NON-SMALL-CELL LUNG CANCER**
A. Markou, E. Tzanikou, G. Kallergi, E. Pantazaka, V. Georgoulas, A. Kotsakis, E. Lianidou
- 04-2** 17.55-18.10 **DNA METHYLATION ANALYSIS OF SELECTED TUMOR SUPPRESSOR GENES IN CIRCULATING TUMOR CELLS AND PAIRED PLASMA SAMPLES OF EARLY STAGE NSCLC PATIENTS**
T. Londra, V. Tserpeli, A. Kotsakis, V. Georgoulas, E. Lianidou, A. Markou

18.10-19.45 **Invited lectures**

Chairs: **D. Papachristou (GR), A. Klinakis (GR)**

- 18.10-18.35 The role of pathologist in the era of molecular diagnostics **K. Linos (US)**
18.35-18.40 Q&A
18.40-19.05 Incorporating functional genomics in the treatment of NSCLC **G. Vasmataz (US)**
19.05-19.10 Q&A
19.10-19.35 New therapies in 1L metastatic NSCLC: how confident we are? **G. Fotopoulos (CY)**
Sponsored by Bristol Myers Squibb™
19.35-19.45 Q&A



Saturday, October 23, 2021

08.45-09.55 **Session V: Immunotherapy (I)**

Chairs: **M. Tsoumakidou (GR), K. Kosmatopoulos (FR)**

- 08.45-09.05 TILs as a valid biomarker for immunotherapy **I. Pateras (GR)**
09.05-09.25 Immunology of new targeted therapies and immune checkpoint inhibitors **P. Verginis (GR)**
09.25-09.45 Emerging therapeutics for new targets **D. Papadatos - Pastos (UK)**
09.45-09.55 Q&A

09.55-10.40 **Oral presentations 5**

- 05-1** 09.55-10.05 **T-CELL RECEPTOR REPERTOIRE PROFILING OF METASTATIC NON-SMALL-CELL LUNG CANCER WITH HIGH PD-L1 EXPRESSION**
M. Elshiaty, F. Lusky, H. Sultmann, A. Stenzinger, M. Thomas, P. Christopoulos
- 05-2** 10.05-10.20 **CLINICAL ACTIVITY OF AN hTERT-SPECIFIC CANCER VACCINE (Vx-001) IN "IMMUNE DESERT" NSCLC**
I. Pateras, A. Kotsakis, M. Avgeris, E. Baliou, P. Kouroupakis, E. Patsea, V. Georgoulas, J. Menez-Jamet, J-P. Kinet, K. Kosmatopoulos
- 05-3** 10.20-10.35 **A CROSS-TALK BETWEEN CANCER ASSOCIATED FIBROBLASTS (CAFs) AND T REGULATORY CELLS (Tregs) PROMOTES SUPPRESSION OF THE ANTI-TUMOR IMMUNITY AND BOLSTERS TUMOR DEVELOPMENT**
A. Varveri, M. Papadopoulou, A. Delis, P. Foukas, P. Verginis

10.35-11.00 **Coffee Break**

11.00-12.10 **Session VI: Immunotherapy (II)**

Chairs: **V. Georgoulas (GR), D. Papadatos - Pastos (UK)**

- 11.00-11.20 The perspectives of immunotherapy in the curative setting **N. Pistamaltzian (GR)**
Sponsored by **K. Belessiotis (UK)**
11.20-11.40 Update of immunotherapy for advanced oncogene driven NSCLC **G. Oikonomopoulos (GR)**
11.40-12.00 Update of immunotherapy for advanced non-oncogene driven NSCLC
12.00-12.10 Q&A

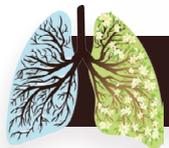
12.10-12.40 **Oral presentations 6**

- 06-1** 12.10-12.25 **ULTRA-HYPOFRACTIONATED RE-IRRADIATION WITH anti-PD-1 IMMUNOTHERAPY FOR STAGE III RECURRENT NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA (NSCLC)**
I. M. Koukourakis, A. Giaktzidis, P. Mamalis, A. Giatromanolaki, M. I. Koukourakis
- 06-2** 12.25-12.40 **HYPOXIA ENHANCES PD-L1 AND CD47 IMMUNE CHECKPOINT MOLECULES IN LUNG CANCER CELL-LINES**
A. Mitrakas, A. Giatromanolaki, M. I. Koukourakis

12.40-13.30 **Session VII: Immunotherapy (III)**

Chairs: **N. Pistamaltzian (GR), S. Baka (GR)**

- 12.40-13.00 Immunotherapy in special populations **D. Ziogas (GR)**



2nd International Meeting on Lung Cancer

October 22-23 2021 Golden Age Hotel Athens - GREECE

13.00-13.20 Therapeutic options after immunotherapy failure
13.20-13.30 Q&A

Ch. Charalambous (CY)

13.00-14.00 **Light Lunch**

14.00-15.10 **Session VIII: Recent advances in SCLC**

Chairs: **M. Koukourakis (GR), G. Ioannidis (CY)**

14.00-14.20 Molecular profiling in SCLC

F. I. Dimitrakopoulos (GR)

14.20-14.40 Immunotherapy treatment in SCLC: Meeting the expectations

V. Sarris (GR)

Sponsored by  AstraZeneca

14.40-15.00 New targets and future directions in SCLC

K. Leventakos (USA)

15.00-15.10 Q&A

15.10-16.20 **Rare Thoracic Tumors**

Chairs: **M. Rovithi (GR), G. Fotopoulos (CY)**

15.10-15.30 Molecular Biomarkers in Mesothelioma

D. Oluf Roe (NOR)

15.30-15.50 The emerging therapeutic landscape in mesothelioma

I. Metaxas (SUI)

15.50-16.10 Implementation of targeted therapies and immunotherapy in the treatment of thymic malignancies

S. Gennatas (UK)

16.10-16.20 Q&A

16.20-17.00 **Coffee Break**

17.00-18.00 **Invited Lectures**

Chairs: **A. Giatromanolaki (GR), N. Karachaliou (DE)**

17.00-17.30 Molecular Landscape of Response to Immune Checkpoint Blockade in Lung Cancer: Nuances, Challenges and Clinical Utility

V. Anagnostou (USA)

17.30-18.00 KRAS and Immunotherapy

F. Skoulidis (USA)

18.00-19.00 **Multidisciplinary Tumor Board**

Chairs: **T. Diamantopoulos (UK), M. Koukourakis (GR), D. Papadatos - Pastos (UK), N. Panagiotopoulos (UK), A. Giatromanolaki (GR)**

18.00-18.10 Patient with stage III NSCLC

K. Belessiotis (UK)

18.10-18.20 Discussion Tumor Board

18.20-18.30 Patient with oligo-metastatic NSCLC

A. Kokkalis (GR)

18.30-18.40 Discussion Tumor Board

18.40-18.50 Patient with oligo-progressive NSCLC

A. Markou (GR)

18.50-19.00 Discussion Tumor Board

19.00-19.30 **Special Lecture**

Chairs: **P. Kosmidis (GR), A. Kotsakis (GR)**

Immunotherapy with bispecific antibodies

N. Karachaliou (DE)

20.00 **Closing Remarks**



2nd International Meeting on Lung Cancer

October 22-23 2021 Golden Age Hotel Athens - GREECE

Satellite Lectures

Friday, October 22, 2021

14.00-14.20 Diagnosis and treatment of MET-positive NSCLC

N. Karachaliou (DE)

Sponsored by  MERCK

19.10-19.35 New therapies in 1L metastatic NSCLC: how confident we are?

G. Fotopoulos (CY)

Sponsored by  Bristol Myers Squibb

Saturday, October 23, 2021

11.00-11.20 The perspectives of immunotherapy in the curative setting

N. Pistamaltzian (GR)

Sponsored by  Roche

14.20-14.40 Immunotherapy treatment in SCLC: Meeting the expectations

V. Sarris (GR)

Sponsored by  AstraZeneca



Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται στο νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε:	Ενδεικτική Νοσοκομειακή Τιμή		Ενδεικτική Λιανική Τιμή
	ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την « ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ »	Συσκευασία Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Συσκευασία έναρξης της θεραπείας με Alunbrig 90 mg και 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 x 90 mg + 21 x 180 mg δισκία σε κουτί)	3.703 € 2.277 € 759 € 3.703 €

Για περισσότερες πληροφορίες, απευθυνθείτε στην εταιρεία.

Κάτοχος άδειας Κυκλοφορίας Takeda Pharma AS Τοπικός Αντιπρόσωπος Takeda Ελλάς Α.Ε.
 Green Plaza, Κτίριο Β, Λεωφόρος Κηφισίας 117 & Αγίου Κωνσταντίνου 59-61, 151 24 Μαρούσι
 Τηλ. κέντρο: 2106387800, Fax: 2106387801 • www.takeda.gr

Takeda & Takeda logo are trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited used under license.
 Copyright © 2021 Takeda Hellas SA. All rights reserved.



ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Το φάρμακο αυτό τέλει υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιφέρει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Alunbrig 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg μπριγκατινίμπης. *Έκδοχα με γνωστή δράση:* Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 56 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Alunbrig 90 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg μπριγκατινίμπης. *Έκδοχα με γνωστή δράση:* Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 168 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Alunbrig 180 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 180 mg μπριγκατινίμπης. *Έκδοχα με γνωστή δράση:* Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 336 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το Alunbrig ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με θετικό στην κιάση αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) που δεν είναι προηγούμενος υποβλήθει σε θεραπεία με αναστολέα της ALK. Το Alunbrig ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με θετικό στην ALK προχωρημένο ΜΜΚΠ που έχουν προηγούμενες υποβλήθει σε θεραπεία με κριζοτινίλη. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η θεραπεία με το Alunbrig πρέπει να ξεκινάει και να επιβλέπεται από έναν ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. Η κατάσταση θετικού στην ALK ΜΜΚΠ πρέπει να είναι γνωστή πριν την έναρξη της θεραπείας με το Alunbrig. Για την επιλογή των ασθενών με θετικό στην ALK ΜΜΚΠ είναι απαραίτητη μια επικυρωμένη δοκιμασία ALK (βλ. παράγραφο 5.1). Η δοκιμασία για θετικό στην ALK ΜΜΚΠ πρέπει να διεξάγεται από εργαστήριο με κατάδεδεγμένη επίδοξη στη συγκεκριμένη τεχνολογία που χρησιμοποιείται. **Δοσολογία:** Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Alunbrig είναι 90 mg μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 7 ημέρες και 180 mg μία φορά την ημέρα κατόπιν. Εάν το Alunbrig διακοπεί για 14 ημέρες ή περισσότερο για λόγους άλλους από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί με δόση 90 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες πριν την αύξηση στην προηγούμενες, ανεκτή δόση. Εάν παραληφθεί μια δόση ή παρουσιαστεί έμετος μετά τη λήψη μιας δόσης, δεν πρέπει να χορηγηθεί επιπλέον δόση και η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί την προγραμματισμένη ώρα. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται, εφόσον παρατηρηθεί κλινικό όφελος. **Προσαρμογές της δόσης:** Διακοπή της χορήγησης ή/και μείωση της δόσης ενδέχεται να απαιτούνται με βάση την ασφάλεια και την ανοχή του κάθε ασθενούς. Τα επίπεδα μείωσης της δόσης του Alunbrig συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενα επίπεδα μείωσης της δόσης του Alunbrig

Δόση	Επίπεδα μείωσης της δόσης		
	Πρώτη (πρώτες 7 ημέρες)	Δεύτερη	Τρίτη
90 mg μία φορά την ημέρα	μειώστε σε 60 mg μία φορά την ημέρα	διακόψτε μόνιμα	δεν εφαρμόζεται
180 mg μία φορά την ημέρα	μειώστε σε 120 mg μία φορά την ημέρα	μειώστε σε 90 mg μία φορά την ημέρα	μειώστε σε 60 mg μία φορά την ημέρα

Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα, εάν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί τη δόση 60 mg μία φορά την ημέρα. Οι συστάσεις για τροποποιήσεις της δόσης του Alunbrig για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του Alunbrig για ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα*	Τροποποίηση της δόσης
Λιμνίση πνευμονοπάθεια (ΔΠ)/πνευμονίτιδα	Βαθμού 1	<ul style="list-style-type: none"> Εάν προκύψει συμβάν κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών της θεραπείας, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στην κατάσταση αναφοράς, κατόπιν να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο δόσης και να μην αυξηθεί σε 180 mg μία φορά την ημέρα. Εάν η ΔΠ/πνευμονίτιδα εμφανιστεί μετά τις πρώτες 7 ημέρες της θεραπείας, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στην κατάσταση αναφοράς, κατόπιν να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο δόσης. Εάν η ΔΠ/πνευμονίτιδα επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
	Βαθμού 2	<ul style="list-style-type: none"> Εάν η ΔΠ/πνευμονίτιδα εμφανιστεί κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 ημερών της θεραπείας, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στην κατάσταση αναφοράς, κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 και να μην αυξηθεί σε 180 mg μία φορά την ημέρα. Εάν η ΔΠ/πνευμονίτιδα εμφανιστεί μετά τις πρώτες 7 ημέρες της θεραπείας, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στην κατάσταση αναφοράς. Το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1. Εάν η ΔΠ/πνευμονίτιδα επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Υπέρταση	Βαθμού 3 ή 4	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
	Υπέρταση βαθμού 3 (ΣΑΠ ≥ 160 mmHg ή ΔΑΠ ≥ 100 mmHg, ένδειξη ιατρικής παρέμβασης, περισσότερο του ενός αντιπυρεσικά φαρμακευτικά προϊόντα ή ένδειξη εντατικότερης θεραπείας από την προηγούμενες εφαρμοζόμενη θεραπεία)	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου η υπέρταση έχει επανέλθει σε βαθμό ≤ 1 (ΣΑΠ < 140 mmHg και ΔΑΠ < 90 mmHg) και κατόπιν να συνεχιστεί στην ίδια δόση. Εάν η υπέρταση βαθμού 3 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου η υπέρταση έχει επανέλθει σε βαθμό ≤ 1 και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα. Εάν η υπέρταση βαθμού 4 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Γιγερσάση	Υπέρταση βαθμού 3 (ΣΑΠ ≥ 160 mmHg ή ΔΑΠ ≥ 100 mmHg, ένδειξη ιατρικής παρέμβασης, περισσότερο του ενός αντιπυρεσικά φαρμακευτικά προϊόντα ή ένδειξη εντατικότερης θεραπείας από την προηγούμενες εφαρμοζόμενη θεραπεία)	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου η υπέρταση έχει επανέλθει σε βαθμό ≤ 1 (ΣΑΠ < 140 mmHg και ΔΑΠ < 90 mmHg) και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα. Εάν η υπέρταση βαθμού 4 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Υπεργλυκαιμία	Για Βαθμού 3 (υψηλότερη των 250 mg/dl ή 13,9 mmol/l) ή υψηλότερη	<ul style="list-style-type: none"> Εάν δεν είναι δυνατή η επίτευξη επαρκούς υπεργλυκαιμικού ελέγχου με τη βέλτιστη ιατρική διαχείριση, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επίτευξη επαρκούς υπεργλυκαιμικού ελέγχου. Μετά την επαναφορά, το Alunbrig μπορεί είτε να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 είτε να διακοπεί μόνιμα.
Διαταραχή της όρασης	Βαθμού 2 ή 3	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε βαθμό 1 ή στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Βαθμού 4	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα*	Τροποποίηση της δόσης
Βραδυκαρδία (Καρδιακή συχνότητα χαμηλότερη των 60 bpm)	Συμπτωματική βραδυκαρδία	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα περίπου 60 bpm ή υψηλότερη. Εάν είναι αναγκαίο να συνεχιστεί το φάρμακο, το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί βραδυκαρδία αναγνωριστεί και διακοπεί ή η δόση του προσαρμοστεί, το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στην ίδια δόση, μετά την επαναφορά σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα περίπου 60 bpm ή υψηλότερη. Εάν κάποιο συγχρησιμοποιούμενο φαρμακευτικό προϊόν το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί βραδυκαρδία δεν αναγνωριστεί ή εάν το συμβάλλουν στη βραδυκαρδία συγχρησιμοποιούμενα φάρμακα δεν διακοπθούν ή η δόση τους δεν τροποποιηθεί, το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1, μετά την επαναφορά σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα περίπου 60 bpm ή υψηλότερη.
Βραδυκαρδία με απειλητικές για τη ζωή συνέπειες, ένδειξη επείγουσας παρέμβασης		<ul style="list-style-type: none"> Εάν ένα συμβάλλουν στη βραδυκαρδία συγχρησιμοποιούμενο φαρμακευτικό προϊόν αναγνωριστεί και διακοπεί ή προσαρμοστεί η δόση του, το Alunbrig πρέπει να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1, μετά την επαναφορά σε ασυμπτωματική βραδυκαρδία ή σε καρδιακή συχνότητα περίπου 60 bpm ή υψηλότερη, με συχνή παρακολούθηση όπως ενδείκνυται κλινικά. Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα, εάν δεν αναγνωριστεί συμβάλλουν στη βραδυκαρδία συγχρησιμοποιούμενο φαρμακευτικό προϊόν. Σε περίπτωση επανεμφάνισης, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Αύξηση της CPK	Αύξηση της CPK βαθμού 3 ή 4 (> 5,0 x ULN) με μυαλγία ή αδυναμία βαθμού ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε αύξηση της CPK βαθμού ≤ 1 (≤ 2,5 x ULN) ή στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στην ίδια δόση. Εάν η αύξηση της CPK βαθμού 3 ή 4 επανεμφανιστεί με μυαλγία ή αδυναμία βαθμού ≥ 2, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως ότου επανέλθει αύξηση της CPK βαθμού ≤ 1 (≤ 2,5 x ULN) ή γίνει επαναφορά της στο επίπεδο αναφοράς. Κατόπιν, πρέπει να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
Αύξηση της λιπασής ή της αμιλάσης	Αύξηση της λιπασής ή της αμιλάσης βαθμού 3 (> 2,0 x ULN)	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε βαθμό ≤ 1 (≤ 1,5 x ULN) ή στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στην ίδια δόση. Εάν η αύξηση της λιπασής ή της αμιλάσης βαθμού 3 επανεμφανιστεί, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε βαθμό ≤ 1 (≤ 1,5 x ULN) ή στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
Αύξηση της λιπασής ή της αμιλάσης	Αύξηση της λιπασής ή της αμιλάσης βαθμού 4 (> 5,0 x ULN)	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε βαθμό ≤ 1 (≤ 1,5 x ULN) και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
Ηπατοτοξικότητα	Αύξηση είτε της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) είτε της ασπαραγικής αμινοτρανσφεράσης (AST) βαθμού ≥ 3 (> 5,0 x ULN) με χοληρυθρίνη ≤ 2 x ULN	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς ή σε χαμηλότερο ή ίσο του 3 x ULN και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Αύξηση της ALT ή της AST βαθμού ≥ 2 (> 3 x ULN) με ταυτόχρονη αύξηση της αλβικής χοληρυθρίνης > 2 x ULN	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.
Υπεργλυκαιμία	Για Βαθμού 3 (υψηλότερη των 250 mg/dl ή 13,9 mmol/l) ή υψηλότερη	<ul style="list-style-type: none"> Εάν δεν είναι δυνατή η επίτευξη επαρκούς υπεργλυκαιμικού ελέγχου με τη βέλτιστη ιατρική διαχείριση, το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επίτευξη επαρκούς υπεργλυκαιμικού ελέγχου. Μετά την επαναφορά, το Alunbrig μπορεί είτε να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 είτε να διακοπεί μόνιμα.
Διαταραχή της όρασης	Βαθμού 2 ή 3	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά σε βαθμό 1 ή στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.
	Βαθμού 4	<ul style="list-style-type: none"> Το Alunbrig πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

C-AFPM/IGR/ALUN/001 0/03.2021

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαρύτητα*	Τροποποίηση της δόσης
Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες	Βαθμίο 3	-Το Αλιμπρίγ πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο ίδιο επίπεδο δόσης. <ul style="list-style-type: none">Εάν το συμβάν βαθμίο 3 επανεμφανιστεί, το Αλιμπρίγ πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα.
	Βαθμίο 4	-Το Αλιμπρίγ πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1. <ul style="list-style-type: none">Εάν το συμβάν βαθμίο 4 επανεμφανιστεί, το Αλιμπρίγ πρέπει να διακοπεί έως την επαναφορά στο επίπεδο αναφοράς και κατόπιν να συνεχιστεί στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή να διακοπεί μόνιμα.
βpm = σφύξεις ανά λεπτό, CPK = Κρεατινική Φωσφοκινάση, ΔΑΠ1 = διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ1 = συστολική αρτηριακή πίεση, ULN = ανώτερο φυσιολογικό όριο		

*Βαθμολογία σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events) του National Cancer Institute. Έκδοση 4.0 (NCI CTCAE v4).

Ειδική πληθυσμιακή *Ηλικιωμένοι ασθενείς:* Τα περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Αλιμπρίγ σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ηλικίας (βλ. παράγραφο 4.8). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 85 ετών. *Ηπατική δυσλειτουργία:* Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Αλιμπρίγ σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Α κατά Child-Pugh) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Β κατά Child-Pugh). Για ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) συνιστάται μειωμένη δόση έναρξης 60 mg μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 7 ημέρες και κατόπιν 120 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.2). *Νεφρική δυσλειτουργία:* Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Αλιμπρίγ σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) ≥ 30 ml/min). Για ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min) συνιστάται μειωμένη δόση έναρξης 60 mg μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 7 ημέρες και 90 mg μία φορά την ημέρα κατόπιν (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νέα ή επιδεινωμένα αναπνευστικά συμπτώματα τα οποία μπορεί να είναι ενδεικτικά ΔΙΠ/πνευμονίτιδας (π.χ. δύσπνοια, ρίχνι κλπ), ειδικά την πρώτη εβδομάδα (βλ. παράγραφο 4.4). *Παθολογικές πληθυσμιακές* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Αλιμπρίγ σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τελερωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. *Τρόπος χορήγησης:* Το Αλιμπρίγ προορίζεται για από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και με νερό. Το Αλιμπρίγ μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το γκρέιπφρουτ ή ο χυμός γκρέιπφρουτ ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις, μηπικακτινίτης στο πλάσμα και πρέπει να αποφευχθούν (βλ. παράγραφο 4.5). **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθηση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Ανεπιθύμητες ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Αλιμπρίγ, συμπεριλαμβανομένων βαρέων απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αυτών με χαρακτηριστικά συμβατά με ΔΙΠ/πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι περισσότερες πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν εντός των πρώτων 7 ημερών της θεραπείας. Οι πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμίο 1-2 υποχώρησαν με τη διακοπή της θεραπείας ή την τροποποίηση της δόσης. Η μεγαλύτερη ηλικία και το συντομότερο διάστημα (μικρότερο των 7 ημερών) μεταξύ της τελευταίας δόσης κριθιόνιτης και της πρώτης δόσης του Αλιμπρίγ συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με αυξημένο ποσοστό αυτών των πνευμονικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτοί οι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν ξεκινάει η θεραπεία με το Αλιμπρίγ. Ασθενείς με ιστορικό ΔΠ ή επανέμφανη από φάρμακα πνευμονίτιδας αποκλείστηκαν από τις βασικές μελέτες. Μερικοί ασθενείς παρουσίασαν πνευμονίτιδα αργότερα κατά τη θεραπεία με το Αλιμπρίγ. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα (π.χ. δύσπνοια, βήχα κλπ.), ειδικά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας. Τυχόν ενδείξεις πνευμονίτιδας σε οποιονδήποτε ασθενή με επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα πρέπει να διερευνώνται αμέσως. Εάν υπάρχει υποψία πνευμονίτιδας, η χορήγηση δόσης του Αλιμπρίγ πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να αξιολογείται για άλλες αιτίες των συμπτωμάτων (π.χ. πνευμονική εμβολή, εξέλιξη του όγκου και λοίμωξη πνευμονία). Η δόση πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). *Υπέρταση:* Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Αλιμπρίγ έχει παρουσιαστεί υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Αλιμπρίγ, η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται τακτικά. Η υπέρταση πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η καρδιακή συχνότητα πρέπει να παρακολουθείται συχνότερα στους ασθενείς, εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί βραδυκαρδία. Σε περίπτωση βαριάς υπέρτασης (≥ βαθμίο 3), το Αλιμπρίγ πρέπει να διακοπεί, έως την επαναφορά της υπέρτασης σε βαθμίο 1 ή στο επίπεδο αναφοράς. Η δόση πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). **Βραδυκαρδία:** Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Αλιμπρίγ έχει παρουσιαστεί βραδυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται προογή, όταν το Αλιμπρίγ χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία. Η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική βραδυκαρδία, το Αλιμπρίγ πρέπει να διακοπεί και να αξιολογηθούν τυχόν συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν βραδυκαρδία. Μετά την επαναφορά, η δόση πρέπει να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). Σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή βραδυκαρδίας, εάν δεν αναγνωριστεί κανένα συμβόλλον στη βραδυκαρδία συγχρησιμοποιούμενο φάρμακο ή σε περίπτωση επανεμφάνσης, η θεραπεία με το Αλιμπρίγ πρέπει να διακοπεί (βλ. παράγραφο 4.2). **Διαταραχή της όρασης:** Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Αλιμπρίγ έχουν παρουσιαστεί ανεπιθύμητες ενέργειες διαταραχής της όρασης (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να δίνεται η συμβουλή στους ασθενείς να αναφέρουν οποιονδήποτε ανεξήγητο μυϊκό πόνο, εισαίσθηση ή αδυναμία. Τα επίπεδα CPK πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Αλιμπρίγ. Με βάση τη βαρύτητα της αύξησης της CPK και το αν συνεχίζεται με μεγάλη ή αδυναμία, η θεραπεία με το Αλιμπρίγ πρέπει να διακοπεί και η δόση να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). **Αυξήσεις των παγκρεατικών ενζύμων:** Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Αλιμπρίγ έχουν παρουσιαστεί αυξήσεις της αμιλάσης και της λιπάσης (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Αλιμπρίγ, η λιπάση και η αμιλάση πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά. Με βάση τη βαρύτητα των ανωμαλιών των εργαστηριακών ευρημάτων, η θεραπεία με το Αλιμπρίγ πρέπει να διακοπεί και η δόση να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). **Ηνωτισμοειδισμός:** Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Αλιμπρίγ έχουν παρουσιαστεί αυξήσεις των ηπιακών ενζύμων (ασπρτικής αμινοτρανφεράσης, αλανινικής αμινοτρανφεράσης) και χοληρυθρίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Η ηπατική λειτουργία,

συμπεριλαμβανομένης της AST, της ALT και της αλκικής χοληρυθρίνης πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη του Αλιμπρίγ και κατόπιν κάθε 2 εβδομάδες κατά τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Στη συνέχεια, πρέπει να γίνεται περιοδική παρακολούθηση. Με βάση τη βαρύτητα των ανωμαλιών των εργαστηριακών ευρημάτων, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και η δόση να τροποποιηθεί ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.2). **Υπερκαλιαιμία:** Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Αλιμπρίγ έχουν παρουσιαστεί αυξήσεις της γλυκόζης του ορού. Η γλυκόζη ορού νηστείας πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη του Αλιμπρίγ και να παρακολουθείται περιοδικά στη συνέχεια. Η αντιπηρωλυτική θεραπεία πρέπει να ξεκινάει ή να βελτιστοποιείται όπως απαιτείται. Εάν δεν είναι δυνατή η επίτευξη επαρκούς υπερκαλιαιμικού ελέγχου με τη βέλτιστη ιατρική διαχείριση, το Αλιμπρίγ πρέπει να διακοπεί έως την επίτευξη επαρκούς υπερκαλιαιμικού ελέγχου. Μετά την επαναφορά, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1 ή το Αλιμπρίγ μπορεί να διακοπεί μόνιμα. **Φαρμακοκινετικές αλληλεπιδράσεις:** Η ταυτόχρονη χρήση του Αλιμπρίγ με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A πρέπει να αποφευχθεί. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A δεν μπορεί να αποφευχθεί, η δόση του Αλιμπρίγ πρέπει να μειωθεί από 180 mg σε 90 mg ή από 90 mg σε 60 mg. Μετά τη διακοπή ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, το Αλιμπρίγ πρέπει να συνεχιστεί στη δόση που ήταν ανεκτή πριν την έναρξη του ισχυρού αναστολέα του CYP3A. Η ταυτόχρονη χρήση του Αλιμπρίγ με ισχυρούς και μέτριους επαγωγείς του CYP3A πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). **Πόνους/πρωίτη:** Πρέπει να δίνεται η συμβουλή στις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Αλιμπρίγ και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση. Στους άνδρες με ηυναικεία συντρόφους που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Αλιμπρίγ και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Αλιμπρίγ (βλ. παράγραφο 4.6). **Λακτώξη:** Το Αλιμπρίγ περιέχει μονοδουρική λακτώξη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτώξη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσανεξία/ρροήηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. **Ανεπιθύμητες ενέργειες: Περίληψη του προφίλ ασφαλείας:** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 25%) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Αλιμπρίγ στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ήταν αυξημένη AST, αυξημένη CPK, υπερκαλιαιμία, αυξημένη λιπάση, υπερινουλαιμία, διάρροια, αυξημένη ALI, αυξημένη αμιλάση, ναυτία, ναυτία, κόπωση, υποψωφοραμία, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, βήχας, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, εξάνθημα, αυξημένη ΑPTT, μυαλγία, κεφαλαλγία, υπέρταση, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, δύσπνοια και έμετος. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 2%) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Αλιμπρίγ στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα εκτός από συμβατά σχετιζόμενα με εξέλιξη του νεοπλασμάτος ήταν πνευμονία, πνευμονίτιδα, δύσπνοια και πυρετός. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα:** Τα δεδομένα που παρατηρούνται παρακάτω αντιπροσωπεύουν την έκθεση στο Αλιμπρίγ στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα στο πλαίσιο τριών κλινικών δοκιμών: μιας δοκιμής φάσης 3 (ΑΙΤΑ 1L) σε ασθενείς με προχωρημένο, θετικό στην ALK MMK1 που δεν είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα της ALK (N = 136), μιας δοκιμής φάσης 2 (ΑΙΙΑ) σε ασθενείς με θετικό στην ALK MMK1 που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Αλιμπρίγ και είχαν προηγουμένως παρουσιάσει εξέλιξη ενώ ήταν υπό θεραπεία με κριθιόνινη (N = 110), και μια δοκιμής κλιμάκωσης/επέκτασης φάσης 1/2 σε ασθενείς με προχωρημένες κακοήθειες (N = 28). Σε όλες αυτές τις μελέτες, η διάμεση διάρκεια έκθεσης των ασθενών που λάμβαναν το Αλιμπρίγ στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ήταν 21,8 μήνες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονταν παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα, προτιμώμενο όρο και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας είναι: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) και όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά συχνότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Αλιμπρίγ (σύμφωνα με τα Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), έκδοση 4.03) στο δοσολογικό σχήμα 180 mg (N = 274)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες ¹ όλων των βαθμών	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμίο 3-4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Πνευμονία [¶] , Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	
	Συχνές		Πνευμονία [¶]
	Διαταραχές του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Λευκαμία, Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, Αυξημένη ΑPTT, Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	Αυξημένη ΑPTT, Αναιμία
	Συχνές		Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων
	Όχι συχνές		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Υπεργλυκαιμία, Υπερινουλαιμία [¶] , Υποψωφοραμία, Υπογναγισμία, Υπερραεστωσία, Υπονατρίαια, Υποκαλιαιμία, Μειωμένη όρεξη	
	Συχνές		υποψωφοραμία, Υπεργλυκαιμία, Υπονατρίαια, Υποκαλιαιμία, Μειωμένη όρεξη
	Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αιμψία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία [¶] , Περιφερική νευροπάθεια [¶] , Ζάλη	
	Συχνές	Δυσλειτουργία της μνήμης, Δυσγοεσία	Κεφαλαλγία [¶] , Περιφερική νευροπάθεια [¶] , Ζάλη
	Όχι συχνές		
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Οπτική διαταραχή [¶]	
	Συχνές		
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Βραδυκαρδία [¶] , Παρταταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, Ταχυκαρδία [¶] , Αίσθημα παλμών	Παρταταμένο QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
	Όχι συχνές		Βραδυκαρδία [¶]
	Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπέρταση [¶]

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες ¹ όλων των βαθμών	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμίο 3-4	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Βήχας, Δύσπνοια [¶]		
	Συχνές	Πνευμονίτιδα [¶]	Πνευμονίτιδα [¶] , Δύσπνοια [¶]	
	Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Αυξημένη λιπάση, Διάρροια, Αυξημένη αμιλάση, Ναυτία, Έμετος, Κολικός πόνος [¶] , Δυσκοιλιότητα, Σπαστικότητα [¶]	Αυξημένη λιπάση
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Επρωτόνια, Δυσπικρία, Μετεωρισμός	Αυξημένη αμιλάση, Ναυτία, Κολικός πόνος [¶] , Διάρροια	
	Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα	Έμετος, Σπαστικότητα [¶] , Δυσπικρία	
	Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές	Αυξημένη AST, Αυξημένη ALI, Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Αυξημένη γαλακτική σφαιροδρόσηση αίματος, Υπερχοληστερλαιμία	Αυξημένη ALI, Αυξημένη AST, Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση	
	Όχι συχνές		Υπερχοληστερλαιμία	
	Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα [¶] , Κνησμός [¶]	
Συχνές	Επιδρομεία, Αντίδραση φωτοευαισθησίας	Εξάνθημα [¶] , Αντίδραση φωτοευαισθησίας		
Όχι συχνές		Ψηροδερμία, Κνησμός [¶]		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδέσμου ιστού	Πολύ συχνές	Αυξημένη CPK αίματος, Μυαλγία [¶] , Αρθραλγία	Αυξημένη CPK αίματος	
	Συχνές	Μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, Πόνος σε άκρο, Μυοσκελετική δυσκαμψία		
	Όχι συχνές		Πόνος σε άκρο, Μυοσκελετικό θωρακικό άλγος, Μυαλγία [¶]	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος		
	Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οσού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση [¶] , Οίδημα [¶] , Πυρεξία	
	Συχνές	Μη καρδιακό θωρακικό άλγος, Ψωφοραμία στον θώρακα, Άλγος	Κόπωση [¶]	
Όχι συχνές		Πυρεξία, Οίδημα [¶] , Μη καρδιακό θωρακικό άλγος		
Παραολινικές εξετάσεις	Συχνές	Χοληστερόλη αίματος αυξημένη [¶] , Μειωμένο σωματικό βάρος		
	Όχι συχνές		Μειωμένο σωματικό βάρος	

¹ Οι συχνότητες των όρων των ΑΕ που σχετίζονται με μεταβολές στα αποτελέσματα βιοχημικών και αιματολογικών εργαστηριακών εξετάσεων προοριστήκαν με βάση τη συχνότητα μη φυσιολογικών μεταβολών των εργαστηριακών αποτελεσμάτων σε σχέση με την τιμή αναφοράς.

[¶] Περιλαμβάνει τις άτυπη πνευμονία, πνευμονία, πνευμονία από εισρόφηση, πνευμονία από κρυπτοκοκκό, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοίμηξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, πνευμονική λοίμωξη

[¶] Περιλαμβάνει συμβατά βαθμίο 5

[†] Ο βαθμός δεν εφαρμόζεται

[¶] Περιλαμβάνει τις: κεφαλαλγία, κεφαλαλγία από παραρρινοκολιτίδα, δυσανεξία κεφαλής, ημικρανία, κεφαλαλγία από τάση

[¶] Περιλαμβάνει: παραισθησία, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, δυσοσμία, υπεραίσθησία, υπαισθησία, νευραλγία, περιφερική νευροπάθεια, νευροτοxicότητα, περιφερική κινητική νευροπάθεια, πολυνευροπάθεια, αίσθηση εγκαύματος, μεμρηπτική νευραλγία

^{¶¶} Περιλαμβάνει τις: μεταβολές της αντίληψης βάθους του οπτικού πεδίου, καταρράκτη, επικτητή αχρωματοψία, διπλωπία, γλαύκωμα, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, οίδημα της ωχράς κηλίδας, φωτοφοβία, φωτοφία, οίδημα αμφιβληστροειδίου, όραση θαμνή, μείωση όρασης οπτική οξύτητα, έλλειμμα στα οπτικά πεδία, βλάβη της όρασης, αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος, εξοφθαλμική οίδημα του υαλοειδούς σώματος, παροδική αμφορωση

ζ) Περιλαμβάνει τις: βραδυκαρδία, φλεβοκομβική βραδυκαρδία

[¶] Περιλαμβάνει τις: φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ταχυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία, αυξημένη καρδιακή συχνότητα[¶]

[¶] Περιλαμβάνει τις: αυξημένη αρτηριακή πίεση, διαστολική υπέρταση, υπέρταση, συστολική υπέρταση

[¶] Περιλαμβάνει τις: δύσπνοια, δύσπνοια μετά κόπωση

[¶] Περιλαμβάνει τις: διάμεση νευροπάθεια, πνευμονίτιδα

[¶] Περιλαμβάνει τις: κολιακή δυσφορία, διάταση της κοιλίας, κολιακό άλγος, άλγος κάτω κολιακής χώρας, άλγος άνω κολιακής χώρας, επιασπρική δυσφορία

[¶] Περιλαμβάνει τις: αρθρώδη στοματίτιδα, στοματίτιδα, αρθρώδες έλκος, εξέλιξη του στόματος, φλοκταίες του στοματικού βλενογόνου

[¶] Περιλαμβάνει τις: δερματίτιδα ομοιάουσα με ακμή, ερύθημα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, εξάνθημα, ερυθριματώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, κηλιδωβατιώδες εξάνθημα, βλατιώδες εξάνθημα, κηημιώδες εξάνθημα, φλοκταινώδες εξάνθημα, δερματίτιδα, αλλεργική δερματίτιδα, δερματίτιδα από επαφή, γενευκμένο ερύθημα, εξάνθημα θυλακώδες, κνίδωση, φαρμακευτικό εξάνθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα

[¶] Περιλαμβάνει κνησμό, αλλεργικό κνησμό, γενευκμένο κνησμό, κνησμό γεννητικών οργάνων, αιδιοκολπικό κνησμό

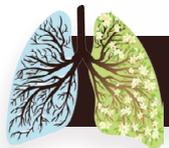
^{¶¶} Περιλαμβάνει τις: μυοσκελετικό πόνο, μυαλγία, μυϊκός σπασμός, μυϊκό σπρίζμο, μυϊκές δερμιδώδες, μυοσκελετική δυσανεξία

[¶] Περιλαμβάνει τις: εξασθένιση, κόπωση

[¶] Περιλαμβάνει τις: οίδημα βλεφαρώ, οίδημα προσώπου, οίδημα περιφερικό, περικογχικό οίδημα, πρηξιμένο πρόσωπο, γενευκμένο οίδημα, περιφερική διόγκωση, αγγειοοίδημα, οίδημα χεριών, περικογχικό οίδημα, δερματικό οίδημα, οίδημα βλεφαρώ

[¶] Περιλαμβάνει τις: χοληστερόλη αίματος αυξημένη, υπερχοληστερλαιμία

Περιγραφή επιδεινωμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες: Στην ΑΙΤΑ 1L, 2,9% των ασθενών παρουσίασαν ΔΙΠ/πνευμονίτιδα οποιουδήποτε βαθμού χωρίς κατά τη θεραπεία (εντός 8 ημερών), με ΔΙΠ/πνευμονίτιδα βαθμίο 3-4 στο 2,2% των ασθενών. Δεν υπήρξαν περιστατικά θανατηφόρα ΔΙΠ/πνευμονίτιδας. Επιπλέον, 3,7% των ασθενών παρουσίασαν πνευμονίτιδα αργότερα κατά τη θεραπεία. Στην ΑΙΙΑ, 6,4% των ασθενών παρουσίασαν πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες κάποιο βαθμό, συμπεριλαμβανομένης της ΔΙΠ/πνευμονίτιδας, της πνευμονίας και της δύσπνοιας, χωρίς κατά τη θεραπεία (εντός 9 ημερών, διάμεσος χρόνος έναρξης εμφάνισης: 2 ημέρες).2,7% των ασθενών είχαν πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμίο 3-4 και 1 ασθενής (0,5%) είχε θανατηφόρο πνευμονία. Μετά από πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμίο 1–2, είτε η θεραπεία με το Αλιμπρίγ διακοπτόταν και κατόπιν *επανάρχε*, είτε δόση μειωνόταν. Πρώιμες πνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν επίσης σε μια μελέτη κλιμακωτής δόσης σε ασθενείς (N = 137) (Μελέτη 101), συμπεριλαμβανομένων τριών θανατηφόρων περιπτώσεων (υπόδια, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και πνευμονία). Επιπλέον, 2,3% των ασθενών στην ΑΙΙΑ παρουσίασαν πνευμονίτιδα αργότερα κατά τη θεραπεία, με 2 ασθενείς να έχουν πνευμονίτιδα βαθμίο 3 (βλ. παράγραφοι 4.2 και 4.4). **Ηλικιωμένοι:** Πρώιμη πνευμονική ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε σε ποσοστό 10,1% των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με 3,1% των ασθενών ηλικίας < 65 ετών. *Υπέρταση:* Υπέρταση αναφέρθηκε στο 30% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Αλιμπρίγ στο σχήμα των 180 mg, με το 11% να έχουν υπέρταση βαθμίο 3. Μείωση της δόσης λόγω υπέρτασης έλαβε χώρα στο 1,5% στο σχήμα των 180 mg. Η μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, σε όλους τους ασθενείς, αυξήσαντα με τον χρόνο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). **Βραδυκαρδία:** Βραδυκαρδία αναφέρθηκε στο 8,4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Αλιμπρίγ στο σχήμα των 180 mg, με 10,1% των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με 3,1% των ασθενών ηλικίας < 65 ετών. *Υπέρταση:* Υπέρταση αναφέρθηκε στο 30% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Αλιμπρίγ στο σχήμα των 180 mg, με το 11% να έχουν υπέρταση βαθμίο 3. Μείωση της δόσης λόγω υπέρτασης έλαβε χώρα στο 1,5% στο σχήμα των 180 mg. Η μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, σε όλους τους ασθενείς, αυξήσαντα με τον χρόνο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). **Βραδυκαρδία:** Βραδυκαρδία αναφέρθηκε στο 8,4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Αλιμπρίγ στο σχήμα των 180 mg. Καρδιακές συχνότητες μικρότερες από 50 σφύξεις το λεπτό (bpm) αναφέρθηκαν στο 8,4% των ασθενών στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). *Οπτική διαταραχή:* Ανεπιθύμητες ενέργειες οπτικής διαταραχής αναφέρθηκαν στο 14% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Αλιμπρίγ στο σχήμα των 180 mg. Μεταξύ αυτών αναφέρθηκαν τρεις ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμίο 3 (1,1%), συμπεριλαμβανομένων του οίδηματος της ωχράς κηλίδας και του καταρράκτη. Μείωση της δόσης λόγω οπτικής διαταραχής έλαβε χώρα σε δύο ασθενείς (0,7%) στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). **Περίεργη νευροπάθεια:** Ανεπιθύμητες ενέργειες περιφερικής νευροπάθειας αναφέρθηκαν στο 20% των ασθενών στο σχήμα των 180 mg. Στο τριάντα τρις εκατό των ασθενών όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιφερικής νευροπάθειας υποχώρησαν. Η διάμεση διάρκεια των ανεπιθύμητων ενεργειών περιφερικής νευροπάθειας ήταν 6,6 μήνες, με μέγιστη διάρκεια 28,9 μήνες. *Αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK):* Στην ΑΙΤΑ 1L και στην ΑΙΙΑ, αυξήσεις της CPK αναφέρθηκαν στο 64% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Αλιμπρίγ στο σχήμα των 180 mg. Η επίπτωση αυξήσεων της CPK βαθμίο 3–4 ήταν 18%. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση των αυξήσεων της CPK ήταν 28 ημέρες. Μείωση της δόσης λόγω αύξησης της CPK έλαβε χώρα στο 10% των ασθενών στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). **Διέγερση των περικογχικών ενζύμων:** Αυξήσεις της αμιλάσης και της λιπάσης αναφέρθηκαν στο 47% και στο 54% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Αλιμπρίγ στο σχήμα των 180 mg, αντίστοιχα. Για αυξήσεις: σε βαθμό 3 και 4, οι επιπτώσεις για την αμιλάση και τη λιπάση ήταν 7,7% και 15%, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση για τις αυξήσεις της αμιλάσης και για τις αυξήσεις της λιπάσης ήταν 17 ημέρες και 29 ημέρες, αντίστοιχα. Μείωση της δόσης λόγω αύξησης της λιπάσης και της αμιλάσης έλαβε χώρα στο 4,7% και στο 2,9% των ασθενών, αντίστοιχα, στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). **Αύξηση των πλάσινων ενζύμων:** Αυξήσεις των ALT και AST αναφέρθηκαν στο 49% και στο 68% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Αλιμπρίγ στο σχήμα των 180 mg, αντίστοιχα. Για αυξήσεις σε βαθμό 3 και 4, οι επιπτώσεις για την ALT και την AST ήταν 4,7% και 3,6%, αντίστοιχα. Μείωση της δόσης λόγω αύξησης της ALT και της AST έλαβε χώρα στο 0,7% και στο 1,1% των ασθενών, αντίστοιχα, στο σχήμα των 180 mg (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). **Υπεργλυκαιμία:** Το εζήτη ένα τρις εκατό των ασθενών παρουσίασαν υπεργλυκαιμία. Υπεργλυκαιμία βαθμίο 3 σημειώθηκε στο 6,6% των ασθενών. Για κανένα ασθενή δεν μείωθηκε η δόση λόγω υπερκαλιαιμίας. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογίων 284, GR-15562 Χαλκίδα, Αθήνα, Τηλ: +3 0 21 3204030/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **Κόσπος:** Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: +357 22608649, Ιστοτόπος: <http://www.moh.gov.cy/phs>. **ΚΑΤΟΧΕΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 26



ABSTRACTS

01-1 AN INTERTWINED LYSOSOMAL GENE EXPRESSION AND FUNCTION MODULE DRIVEN BY TYPE I IFNS SHAPES CDCS1 IN TUMORS

*^{1,2}E. Aerakis, *¹D. Kerdidani, ¹I. Angelidis, ¹M. Matthaiakaki, ³S. Henri and ^{1,4}M. Tsoumakidou

¹Institute of Bioinnovation, BSRC Alexander Fleming, Vari, Greece

²Laboratory of Physiology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

³Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Aix Marseille Université, INSERM, CNRS, Marseille, France

⁴Greek Research Infrastructure for Personalised Medicine "pMedGR", Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

* These authors contributed equally

Background: Conventional dendritic cells type 1 (cDC1s) exclusively cross-present tumor antigens. Their paucity is a negative prognostic factor for cancer. cDCs1 have a complex biology that is spatiotemporally regulated. We aim to interrogate the intertwined cDC1 gene expression and functional modules in tumors.

Methods: Leveraging orthotopic lung cancer models we profiled the transcriptome of tumor- versus healthy lung-infiltrating cDCs1 using bulk RNAseq. Functional ex-vivo assays were performed with FACS sorted primary cDCs1 or the mutu1940 cDC1 line.

Results: Differential expression analysis suggested that tumor cDCs1 have up-regulated genes associated with lysosomal processes and their states are largely driven by type I interferon responses. The lysosomes of purified primary tumor cDCs1 showed higher activity compared to those of healthy lungs and faster rates of cancer antigen degradation. These findings were replicated in the mutu1940 cell line upon exposure to tumor homogenate, tumor culture medium or type I IFNs. Inhibition and activation assays showed that lysosome hyperactivation is caused by inhibition of mTOR phosphorylation downstream of type I IFNs signaling.

Conclusion: Type I IFNs induce a lysosome hyperactive state in tumor cDC1 through suppression of mTOR. The functional impact of this tumor-driven state in key aspects of DC biology (maturation, migration, antigen presentation), is currently under interrogation.

01-2 HLA-CLASS-I EXPRESSION IS FREQUENTLY LOST IN NSCLC AND RELATES WITH LOW CD8+ LYMPHOCYTIC INFILTRATION AND POOR POSTOPERATIVE PROGNOSIS

A. Giatromanolaki, I. M. Koukourakis, M. Kouroupi, M. I. Koukourakis

Departments of Pathology, and Radiotherapy/Oncology, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Background: Recognition of foreign-antigen presenting cancer cells by cytotoxic T-cells starts with the presentation of abnormal peptides to dendritic cells through MHC/HLA-class-I molecules. Cytotoxic T-cells bind to this antigen-presenting complex on cancer cells and secrete perforin and granzymes that induce apoptosis of the target cell. The loss of HLA-class-I molecules by cancer cells may have a critical role in patients undergoing immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs) since the cytotoxic T-cells fail to recognize cancer cells.

Methods: We investigated the immunohistochemical expression of HLA-class-I molecules in ninety-four (94) non-small cell lung carcinomas. The study has been approved by the local Ethics and Scientific Committees. We used the mouse monoclonal Ab, ab70328 (Abcam, UK), at dilution 1/200, and incubation 60min. The antibody was raised against the HLA-A extracellular domain and reacts with the heavy chain of human HLA-class-I A, B, and C. Assessment of membrane HLA-expression was performed in all-optical fields at x20 magnification. The percentage of cancer cells expressing HLA was recorded per field, and the mean value was used to score each case. Statistical analysis was performed with the GraphPad Prism 7.0 package.

Results: Complete loss of expression (in 90-100% of cancer cells) was noted in 39/94, extensive loss (in 55-85% of cancer cells) in 22/94, while weak expression by cell membranes was noted in 9/94 cases. Extensive conservation of HLA-class I expression (in >50% of cancer cells) was noted in 24/94 cases. There was no association with stage or histology subtypes. Extensive loss of HLA expression was linked with low CD8+ lymphocytic density in the tumor stroma (p<0.05). Disease-specific Kaplan-Meier overall survival curves showed a significant association of extensive loss of HLA-expression with poor prognosis (p<0.01). The 5-year survival was 83% for patients with sustained HLA expression vs. 40-44% for the rest of patients with loss of HLA expression.



Conclusions: NSCLC patients with loss of HLA-expression by cancer cells have reduced anti-tumor immune response and a 2-fold decreased chance to reach 5-year survival. The restoration of HLA-class-I expression in tumors emerges as a therapeutic target that could find clinical application both as a postoperative immunomodulation policy and as a target to enhance or restore sensitivity to ICIs.

01-3 THE ROLE OF PATIENT-DERIVED XENOGRAPTS IN INTRATUMOR HETEROGENEITY STUDIES

Z. Kanaki, A. Voutsina, A. Markou, I.S. Pateras, K. Potaris, M. Avgeris, P. Makrythanasis, E. Athanasiadis, I. Vamvakaris, E. Patsea, K. Vaclav, E. Lianidou, V. Georgoulis, A. Kotsakis, A. Klinakis

Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens

Recent advances in sequencing technologies have allowed the in-depth molecular study of tumors, even at the single cell level. Sequencing efforts have uncovered a previously unappreciated heterogeneity among tumor cells, which has been postulated to be the driving force of tumor evolution and to facilitate recurrence, metastasis, and drug resistance. We focused on early-stage operable non-small cell lung cancer and used tumor growth in patient-derived xenograft (PDX) models in mice as a fast-forward tumor evolution process to investigate the molecular characteristics of tumor cells that grow in mice, as well as the parameters that affect the grafting efficiency. We found that squamous cell carcinomas grafted significantly more efficiently compared with adenocarcinomas. Advanced stage, patient age and primary tumor size were positively correlated with grafting. Additionally, we isolated and characterized circulating tumor cells (CTC) from patients' peripheral blood and found that the presence of CTCs expressing epithelial-to-mesenchymal (EMT) markers correlated with the grafting potential. Interestingly, exome sequencing of the PDX tumor identified genetic alterations in DNA repair and genome integrity genes that were under-represented in the human primary counterpart. In conclusion, through the generation of a PDX biobank of NSCLC, we identified the clinical and molecular properties of tumors that affected growth in mice.

02-1 DETECTION OF EGFR MUTATIONS IN PLASMA cfDNA AND PAIRED CTCs OF NSCLC PATIENTS BEFORE AND AFTER OSIMERTINIB THERAPY USING CRYSTAL DIGITAL PCR

A. Ntzifa¹, A. Kotsakis², V. Georgoulis³, E. Lianidou¹

¹Analysis of Circulating Tumor Cells Lab, Lab of Analytical Chemistry, Department of Chemistry, National and Kapodistrian University of Athens, 15771 Athens, Greece

²Department of Medical Oncology, General University Hospital of Larissa, 41110 Larissa, Greece

³Hellenic Oncology Research Group (HORG), 11471 Athens, Greece

Background: Circulating tumor DNA (ctDNA) analysis has clinical utility in EGFR mutant NSCLC. Circulating tumor cells (CTCs) constitute a unique source of information at the cellular level. Digital PCR (dPCR) is a valuable tool for accurate and valid mutation analysis in liquid biopsy. The aim of the current study was to detect EGFR mutations in plasma cfDNA and paired CTC-fractions of NSCLC patients before the initiation of osimertinib therapy and at progression of disease using crystal digital PCR (cdPCR). **Patients and Methods:** Forty-eight patients with EGFR mutated lung adenocarcinomas resistant to 1st or 2nd generation EGFR TKIs were treated with osimertinib in the context of a multicenter Phase II clinical study (NCT02771314). 2 mL of plasma were used for cfDNA extraction using the IDxtract kit (ID-Solutions, France). Crystal dPCR (naica[®] system, Stilla Technologies, France) was used to quantify mutation allele frequencies (MAF) of EGFR mutations in 91 cfDNA samples before and after osimertinib. 80 identical plasma samples were also analyzed with the FDA-approved cobas[®] technology. In parallel, EGFR mutations were detected with cdPCR in 64 matched CTC-fractions enriched by Parsortix[™] (ANGLE plc, UK). Quality control steps were followed both at the preanalytical and analytical level.

Results: Direct comparison between cdPCR and cobas[®] revealed high concordance rates for all EGFR mutations; however, in case of T790M, cdPCR proved to be more sensitive. Patients with higher %MAFs at PD presented significantly lower PFS compared to those with lower levels or without EGFR mutations. Direct comparison of EGFR genotyping between primary tissue and baseline plasma cfDNA samples revealed high concordance rates, too. During EGFR mutation analysis in paired CTC-derived gDNA, 11 samples were found positive for EGFR mutations with %MAF ranging from 0.2 to 2.25%.

Conclusions: Crystal dPCR combines the unique benefits of sensitivity and accuracy with the multiplexing capacity for the detection of multiple EGFR mutations in plasma cfDNA samples and CTCs. High concordance rates were observed between cdPCR and cobas® assay. For the first time, cdPCR was applied to detect EGFR mutations in CTC- derived gDNA of NSCLC patients under osimertinib. Discordance between plasma and CTC-fractions might be indicative of tumor heterogeneity and predictive for acquired resistance.

02-2 IDENTIFICATION OF PD-L1 AND pS6 EXPRESSION IN CIRCULATING TUMOR CELLS OF OSIMERTINIB-TREATED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER PATIENTS

E. Pantazaka¹, A. Ntzifa², E. Lianidou², A. Kotsakis³, V. Georgoulas⁴ and G. Kallergi^{1*}

¹Division of Genetics, Cell and Developmental Biology, Department of Biology, University of Patras, Patras, Greece

²Analysis of Circulating Tumor Cells Lab, Lab of Analytical Chemistry, Department of Chemistry, National and Kapodistrian University of Athens, 15771 Athens, Greece

³Department of Medical Oncology, General University Hospital of Larissa, Larissa, Greece

⁴Hellenic Oncology Research Group (HORG), Athens, Greece

* Correspondence: kallergi@med.uoc.gr

Background: The PD-L1/PD-1 axis can provide circulating tumor cells (CTCs) the means to escape the immune system, ultimately leading to metastasis. Phosphorylation of the ribosomal protein S6 (pS6) is a downstream event following activation of mTOR, a regulator of PD-L1 in lung cancer. In human lung tumors, tumors negative for pS6 were also negative for PD-L1 expression. The current study aimed to investigate the expression of PD-L1 and pS6 in CTCs isolated from non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients treated with Osimertinib.

Methods: CTCs were isolated from 45 NSCLC patients' samples using the ISET system. Eighteen patients were at baseline, 14 after 1 cycle of Osimertinib and 13 patients were at progression of disease (PD). Immunofluorescence experiments were performed for the combinations Cytokeratin (CK)/PD-L1/CD45 and CK/pS6.

Results: CK⁺ CTCs could be detected in 78% (14/18) of samples at baseline, 71% (10/14) after 1 cycle of treatment and in 54% (7/13) of samples at PD. Cells with the phenotype CK^{+/low}/PD-L1⁺/CD45⁻ were observed in 50% (7/14) of CK⁺-patients, 60% (6/10) of CK⁺-patients and 57% (4/7) of CK⁻-patients, at the three different time points, respectively.

Cells with the phenotype CK⁺pS6⁺ were found in 100% of patients at each time point. Spearman analysis revealed a statistically significant correlation between CK^{+/low}PD-L1^{+/low}CD45⁻ cells at baseline and CK^{+/low}pS6^{+/low} cells at both baseline ($p = 0.012$) and after 1 cycle of treatment ($p = 0.041$). Survival analysis revealed that the presence of the phenotype CK^{low}PD-L1⁺CD45⁻ at baseline was related to poorer overall survival ($p = 0.003$).

Conclusions: PD-L1 appears as potential prognostic marker at baseline. Correlation between PD-L1⁺ and pS6⁺ patients under Osimertinib treatment is of interest, suggesting interaction/activation of the corresponding signal transduction pathways.

Acknowledgements: This research has been co-financed by the European Union and Greek national funds through the Operational Program Competitiveness, Entrepreneurship and Innovation, under the call RESEARCH - CREATE - INNOVATE (project code: T2EAK-01562).

03-1 ACTIVITY OF OSIMERTINIB IN PRETREATED PATIENTS (pts) WITH EPIDERMAL RECEPTOR GROWTH FACTOR MUTANT (EGFRmt) NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC), ACCORDING TO DETECTION OF CIRCULATING PLASMA DNA (ctDNA)

E. Kontopodis¹, G. Kallergi², A. Ntzifa³, N. Jordana-Ariza⁴, N. Karachaliou⁴, E. Pantazaka¹, Ch. Charalambous⁵, A. Psyrri⁴, A. Tsaroucha⁷, I. Boukovinas⁸, A. Koumariou⁹, D. Hatzidaki², E. Lianidou³, V. Georgoulas¹⁰, R. Rosell⁴, A. Kotsakis¹¹

¹ Department of Medical Oncology, "Venizeleio-Pananeio" General Hospital of Heraklion, Heraklion, Greece,

² Division of Genetics, Cell and Developmental Biology, Department of Biology, University of Patras, Patras, Greece,

³ Analysis of Circulating Tumor Cells Lab, Lab of Analytical Chemistry, Department of Chemistry, University of Athens, Athens, Greece,

⁴ Pangaea Oncology, Laboratory of Oncology, Quiron Dexeus University Hospital, Barcelona, Spain,

⁵ Department of Medical Oncology, Oncology Center of Bank of Cyprus, Nicosia, Cyprus,

⁶ Medical Oncology Unit, 2nd Department of Internal Medicine, "ATTIKON" General Hospital of Athens, Athens, Greece,

⁷ 7th Department of Pulmonary Diseases, "SOTIRIA" General Hospital of Athens, Athens, Greece,

⁸ Department of Medical Oncology, BIOCLINIKI Hospital, Thessaloniki, Greece,

⁹ Medical Oncology Unit, 4th Department of Internal Medicine, "ATTIKON" General Hospital of Athens, Athens, Greece,

¹⁰ 1st Department of Medical Oncology, Metropolitan General Hospital, and Hellenic Oncology Research Group (HORG), Athens, Greece,

¹¹ Department of Medical Oncology, University General Hospital of Larisa, Larisa, Greece

Background: Osimertinib is an irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI), selective for EGFR TKI-sensitizing mutations and the T790M resistance mutation.

Methods: EGFRmt NSCLC patients who had progressed on prior first-generation EGFR inhibitors were enrolled in the study and treated with osimertinib 80 mg daily, irrespectively of the presence of T790M mutation in the primary tumor or the plasma. Serial plasma samples were drawn for ctDNA analysis at enrollment, after one month of treatment, at three months intervals, and at disease progression. Efficacy outcomes were assessed according to ctDNA at baseline.

Results: Forty eight pts were enrolled; 48 were evaluable for toxicity and 47 for response according to baseline ctDNA status. Median age was 66 years, 27.1% were male, disease stage was IV in 100%. The T790M mutation was detectable in the baseline blood sample in 21.3%. More frequent adverse events included diarrhea (grade 1/2, 12.5%), fatigue (grade 1/2, 12.5%), anorexia (grade 1/2, 12.5%) and acneiform rash (grade 1/2, 10.4%). The objective response rate was 34%, and the disease control rate 76.6%. The median PFS was 7.5 months (95% CI, 6.0-9.0), the median OS 15.1 months (95% CI, 10.8-19.4) and the 1-year survival rate was 69.8%. ctDNA was detected in 61.7% of patients at baseline. Median PFS and OS were 6.0 (95% CI 3.8-6.3) and 13.5 (95% CI 10.4-16.6) months in pts with detectable ctDNA at baseline, versus 15.9 (95% CI 8.6-23.3) and 30.9 (95% CI 14.6-47.2) months in pts without detectable ctDNA.

Conclusion: Detection of ctDNA at baseline was related with worse PFS and OS outcomes in pretreated EGFRmt NSCLC pts administered osimertinib.

03-2 IS VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC (VATS) SLEEVE LOBECTOMY A FEASIBLE ALTERNATIVE TO OPEN SURGERY FOR CENTRALLY LOCATED NON-SMALL CELL LUNG CANCER?

I. Loufopoulos¹, G. Geropoulos¹, N. Madouros¹, K. Kaprinioti^{1*}, C. Kakos¹, K. Bhakhri¹, D. Papadatos - Pastos¹, N. Panagiotopoulos¹

¹ Department of Thoracic Surgery, University College London Hospitals, London, United Kingdom

Background: Lung sleeve resection is indicated for centrally located lung tumors, especially for patients who cannot tolerate pneumonectomy. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) has recently gained attention for major lung resections. The aim of this systematic review and meta-analysis is to compare the intraoperative, postoperative and long-term results between VATS and open bronchial sleeve lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).

Methods: This systematic review and meta-analysis were conducted according to PRISMA guidelines. Three electronic databases (MEDLINE, Cochrane, Scopus) were systematically searched by two independent authors. Reference lists of relevant articles were manually searched for additional studies. Original clinical studies that compared VATS and open sleeve lobectomy were included. Data extraction was performed by two independent authors based on a standardized extraction form. Risk of bias was assessed with the ROBINS-I tool.

Results: Six studies reported outcomes on 229 VATS and 426 open resections. VATS sleeve lobectomy was associated with significantly longer operative time (weighted mean difference [WMD]: 45.85 minutes, 95%CI: [12.06, 79.65], $p = 0.01$) but less intraoperative blood loss (WMD: -34.57 mL, 95%CI: [-58.35, -10.78], $p < 0.001$). No significant difference ($p > 0.05$) was observed in any other intraoperative outcome (margin-negative resection rate, number of lymph nodes resected), postoperative outcomes (drainage duration, length of hospitalization, 30-day mortality), postoperative complications, and long-term outcomes (overall survival, recurrence-free survival).

Conclusions: Our study suggests that VATS bronchial sleeve lung resection could be an alternative to open surgery for the management of centrally located NSCLC. Nevertheless, the non-randomised design of the included studies may introduce additional bias.

Variables	Weighted Mean Difference	No. of articles	95%CI	I ²	Pvalue
Intra-operative outcomes					
Operative time (minutes)	45.85	5	12.06, 79.65	85.81%	p=0.01
Estimated Blood Loss (ml)	-34.57	5	-58.35, -10.78	2.37%	p<0.001
R0 Resection	1.03	4	0.44, 2.43	0.00%	p>0.05
Lymph Nodes Resected	-0.23	6	-1.18, 0.72	0.00%	p>0.05
Post-operative outcomes					
Drainage (days)	-1.12	4	-2.30, 0.06	77.17%	p>0.05
Length of hospital stay (days)	-0.54	5	-1.52, 0.43	71.72%	p>0.05
30-day mortality	2.20	3	0.67, 7.22	0.00%	p>0.05
Post-operative complications					
Pneumonia	0.57	5	0.20, 1.48	0.00%	p>0.05
Bronchopleural Fistula/ Empyema	0.82	4	0.19, 3.43	0.00%	p>0.05
Prolonged air leakage	0.79	3	0.27, 2.36	0.00%	p>0.05
Chylothorax	0.96	4	0.20, 4.64	0.00%	p>0.05
Pulmonary embolism	1.21	3	0.20, 7.22	0.00%	p>0.05
Arrhythmia	0.56	5	0.17, 1.85	0.00%	p>0.05
Long-term outcomes					
Overall survival	0.84	6	0.62, 1.15	0.00%	p>0.05
Recurrence-free survival	0.88	4	0.63, 1.22	0.00%	p>0.05

04-1 EVALUATION OF MONOCARBOXYLATE TRANSPORTER 4 (MCT4) EXPRESSION AND ITS PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN CIRCULATING TUMOR CELLS FROM PATIENTS WITH EARLY STAGE NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

A. Markou^{1*}, E.Tzanikou¹, G. Kallergi², E. Pantazaka², V. Georgoulas³, A. Kotsakis⁴ and E. Lianidou¹

¹Analysis of Circulating Tumor Cells, Lab of Analytical Chemistry, Department of Chemistry, University of Athens, 15771, Athens, Greece;

²Division of Genetics, Cell and Developmental Biology, Department of Biology, University of Patras, Patra, Greece

³First Department of Medical Oncology, IASO General Hospital of Athens, Greece

⁴Department of Medical Oncology, University General Hospital of Larissa, Thessaly, Greece

Purpose: Monocarboxylate transporter 4 (*MCT4*) can manipulate the concentration of lactate in the tumor microenvironment and further regulate cancer cell proliferation, migration, and angiogenesis. We investigated for the first time the expression of *MCT4* in circulating tumor cells (CTCs) derived from early stage Non-Small Cell Lung Cancer patients (NSCLC) and whether this is associated with clinical outcome.

Experimental Design: A highly sensitive RT-qPCR assay for quantification of *MCT4* transcripts was developed and validated and applied to study *MCT4* expression in CTC isolated through the Parsortix size-dependent microfluidic device from 53 and 9 peripheral blood (PB) samples of NSCLC patients at baseline (pre-surgery) and at relapse, respectively as well as we evaluated the 'background noise' by analyzing peripheral blood samples from 10 healthy donors (HD) in exactly the same way as patients.

Results: *MCT4* was differentially expressed between HD and NSCLC patients. Overexpression of *MCT4* was detected in 14/53 (26.4%) and 3/9 (33.3%) patients at baseline and at progression disease (PD), respectively. The expression levels of *MCT4* was

found to increase in CTCs at the time of relapse. Kaplan-Meier analysis showed that the overexpression of *MCT4* was significantly ($P=0.045$) associated with progression-free survival (median: 12.5 months, range 5-31 months).

Conclusions: *MCT4* overexpression was observed at a high frequency in CTCs from early NSCLC patients supporting its role in metastatic process. *MCT4* investigated as clinically relevant tumor biomarker characterizing tumor aggressiveness and its potential value as target for cancer therapy. We strongly believe that *MCT4* overexpression in CTCs merits to be further evaluated as a non-invasive circulating tumor biomarker in a large and well-defined cohort of patients with NSCLC.

04-2 DNA METHYLATION ANALYSIS OF SELECTED TUMOR SUPPRESSOR GENES IN CIRCULATING TUMOR CELLS AND PAIRED PLASMA SAMPLES OF EARLY STAGE NSCLC PATIENTS

T. Lontra¹, V. Tserpeli¹, A. Kotsakis², V. Georgoulas³, E. Lianidou¹ and A. Markou¹

¹Analysis of Circulating Tumor Cells Lab, Lab of Analytical Chemistry, Department of Chemistry, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

²Department of Medical Oncology, University General Hospital of Larissa, Thessaly, Greece

³First Department of Medical Oncology, IASO General Hospital of Athens, Greece

Background: CTCs and ctDNA analysis represents a liquid biopsy approach for real-time monitoring of tumor evolution. DNA methylation is considered to be an early event in the process of cancer development and progression. The aim of the present study was to evaluate whether detection of DNA methylation of selected tumour suppressor genes in CTCs and matched ctDNA could provide significant prognostic information in early stage NSCLC.

Methods: Patients that were diagnosed with operable (stage IA-IIIa) with early stage NSCLC were enrolled in the study. The methylation status of five selected genes (*APC*, *RASSF1A*, *FOXA1*, *SLFN11*, *SHOX2*) was examined in: a) 35 DNA samples from NSCLC primary tumours and adjacent non-cancerous tissues, b) 42 DNA samples from CTCs isolated through a size-dependent microfluidic device (Parsortix, Angle, UK), c) 42 paired plasma cfDNA samples isolated from corresponding plasma samples of early stage NSCLC patients (before surgery) and d) in peripheral blood samples of 10 healthy individuals analyzed for evaluation of specificity in exactly the same way, by using highly specific and sensitive real time methylation specific PCR assays.

Results: All five gene promoters tested were highly methylated in tumour tissues in comparison to their corresponding adjacent non-cancerous tissues. Concordance between gene-promoter methylation in CTC and corresponding cfDNA was 67% and there was a slight association ($p=0.081$). *RASSF1A* and *APC* were found methylated in cfDNA samples at 19% and 11.9% respectively, whereas in corresponding CTC *SLFN11* and *APC* were found methylated in 7.1% and 7.1% of samples respectively. Kaplan Meier analysis revealed that the incidence of relapse was higher in patients where at least one of these 5 gene promoters was methylated in ctDNA or CTC in comparison to patients where none gene promoter was methylated ($P = 0.036$).

Conclusions: The combination of DNA methylation analysis in CTCs and matched plasma cfDNA could provide significant prognostic information in early stage NSCLC. Additional studies, in a large cohort of patients are required to further explore whether methylation of these genes could serve as potential prognostic biomarkers in NSCLC.

Acknowledgements

This project has received funding from the Hellenic Foundation for Research and Innovation (HFRI) and the General Secretariat for Research and Technology (GSRT), under Grant Agreement No. 1964.

05-1 T-CELL RECEPTOR REPERTOIRE PROFILING OF METASTATIC NON-SMALL-CELL LUNG CANCER WITH HIGH PD-L1 EXPRESSION

M. Elshiaty^{1,2}, F. Lusky^{1,2}, H. Sultmann^{2,3}, A. Stenzinger^{2,4}, M. Thomas^{1,2}, P. Christopoulos^{1,2}

¹Thoraxklinik at Heidelberg University Hospital and National Center for Tumor Diseases, Department of Thoracic Oncology, Heidelberg, Germany, ²Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), German Center for Lung Research (DZL), Heidelberg, Germany, ³Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Division of Cancer Genome Research, Heidelberg, Germany, ⁴Institute of Pathology Heidelberg University, Heidelberg, Germany

Background: Pembrolizumab is a standard first-line treatment for metastatic non-small-cell lung cancers (NSCLC) with high PD-L1 expression, but most patients do not respond. There is an unmet need for reliable biomarkers of therapy efficacy.



Methods: We retrospectively analyzed baseline blood samples of newly diagnosed stage IV NSCLC patients with PD-L1 expression $\geq 50\%$ who subsequently received pembrolizumab monotherapy experiencing rapid progression (RP, progression-free survival [PFS] < 6 months, $n=19$), long-term benefit (LR, [PFS] > 12 months, $n=24$), or an intermediate course (IR, [PFS] 6-12 months, $n=7$). Age-matched smokers ($n=11$) and healthy never-smokers ($n=10$) were included as controls. The T-cell receptor (TCR) repertoire was analyzed by calculating Hamming distances [HD] using TCR β CDR3-spectratyping, followed by verification with TCR β next-generation sequencing (NGS) using the ImmunoSEQ platform.

Results: NSCLC patients showed significantly increased oligoclonal expansion in blood T-cells compared to age-matched smokers (mean HD across the 24 V β families [HDm] 0.16 vs. 0.13, $p=0.001$), but the profiles were very similar between the LR and RP subsets (HDm 0.158 vs. 0.159). The Simpson's clonality as determined by TCRSeq correlated strongly with HDm across patients ($r=0.701$, $p=0.001$) and was also similar between the LR and RP subsets (0.057 and 0.042, $p>0.50$).

Conclusions: Newly diagnosed patients with PD-L1^{high} NSCLC have increased oligoclonal expansion of the peripheral blood TCR repertoire compared to age-matched smokers, which is however not predictive of benefit from subsequent pembrolizumab monotherapy. HD calculated using TCR β -spectratyping correlate very well with clonality determined by TCR β -NGS and might therefore represent a simpler alternative for monitoring of the TCR repertoire.

05-2 CLINICAL ACTIVITY OF AN hTERT-SPECIFIC CANCER VACCINE (Vx-001) IN "IMMUNE DESERT" NSCLC

I. Pateras^{1,†}, A. Kotsakis^{2,†}, M. Avgeris^{3,4}, E. Baliou⁵, P. Kouroupakis⁶, E. Patsea⁷, V. Georgoulas⁸, J. Menez-Jamet⁹, J.-P. Kinet^{9,10} and K. Kosmatopoulos^{9,*}

Citation: Pateras, I.S.; Kotsakis, A.; Avgeris, M.; Baliou, E.; Kouroupakis, P.; Patsea, E.; Georgoulas, V.; Menez-Jamet, J.; Kinet, J.-P.; Kosmatopoulos, K. Clinical Activity of an hTERT-Specific Cancer Vaccine (Vx-001) in "Immune Desert" NSCLC. Cancers 2021, 13, 1658. <https://doi.org/10.3390/cancers13071658>, Academic Editor: Djordje Atanackovic, Received: 26 February 2021, Accepted: 29 March 2021, Published: 1 April 2021, Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations. Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

¹ Department of Histology and Embryology, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 11527 Athens, Greece; ipateras@med.uoa.gr

² Department of Medical Oncology, University General Hospital of Larissa, 41110 Larissa, Greece; thankotsakis@uth.gr

³ Laboratory of Clinical Biochemistry - Molecular Diagnostics, 2nd Department of Pediatrics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, 11527 Athens, Greece; margaritis.avgeris@gmail.com

⁴ Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Biology, National and Kapodistrian University of Athens, 15771 Athens, Greece

⁵ Department of Pathology, Athens Medical Center, 15126 Marousi, Greece; vbaliou@yahoo.com

⁶ Department of Hematology, Sismanogleion General Hospital of Athens, 15126 Marousi, Greece; kouroupp@gmail.com

⁷ Department of Pathology, Metropolitan Hospital, 18547 Cholongos, Greece; elenipats@gmail.com

⁸ Hellenic Oncology Research Group, 11474 Athens, Greece; georgulv@otenet.gr

⁹ Vaxon Biotech, 75005 Paris, France; jmenez@vaxon-biotech.com (J.M.-J.); jean-pierre.kinet@ixlife.com (J.-P.K.)

¹⁰ Department of Pathology, Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA

* Correspondence: kkosmatopoulos@vaxon-biotech.com; Tel.: +33-683-854-591

[†] Equal contribution.

Simple Summary: We investigated whether there is any correlation between Vx-001 clinical activity and the tumor immune microenvironment (TIME). Our hypothesis was that Vx-001 should be clinically effective in patients with tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) negative/low infiltrated (non-immunogenic/cold) tumors which are lacking immunosuppressive TIME but not in highly TIL infiltrated (immunogenic/hot) tumors associated with immunosuppressive TIME. In this study, we show that the tumor vaccine Vx-001 offers a clinical benefit in patients with tumors lacking or weakly infiltrated with TILs. In contrast, Vx-001 is completely inactive in the context of tumors highly infiltrated with TILs, thus confirming our hypothesis. TIL negative/low tumor signature is an independent predictive factor of Vx-001 efficacy. To our knowledge, this is the first study showing an inverse correlation between tumor vaccine efficacy and the presence of TILs. These data support the selection of patients with TIL negative or low infiltrated tumors (i.e., patients known to be resistant to immune checkpoint inhibitors (ICIs) and with poor prognosis) as the best candidates to receive tumor vaccines and to get a clinical benefit from vaccination.

Abstract: Background: Tumors can be separated into immunogenic/hot and non-immunogenic/cold on the basis of the presence



of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), the expression of PD-L1 and the tumor mutation burden (TMB). In immunogenic tumors, TILs become unable to control tumor growth because their activity is suppressed by different inhibitory pathways, including PD-1/PD-L1. We hypothesized that tumor vaccines may not be active in the immunosuppressive microenvironment of immunogenic/hot tumors while they could be efficient in the immune naive microenvironment of non-immunogenic/cold tumors. Methods: The randomized phase II Vx-001-201 study investigated the effect of the Vx-001 vaccine as maintenance treatment in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Biopsies from 131 (68 placebo and 63 Vx-001) patients were retrospectively analyzed for PD-L1 expression and TIL infiltration. TILs were measured as tumor-associated immune cells (TAICs), CD3-TILs, CD8-TILs and granzyme B-producing TILs (GZMB-TILs). Patients were distinguished into PD-L1(+) and PD-L1(-) and into TIL high and TIL low. Findings: There was no correlation between PD-L1 expression and Vx-001 clinical activity. In contrast, Vx-001 showed a significant improvement of overall survival (OS) vs. placebo in TAIC low (21 vs. 8.1 months, Cancers 2021, 13, 1658. <https://doi.org/10.3390/cancers13071658> <https://www.mdpi.com/journal/cancers> Cancers 2021, 13, 1658 2 of 13 $p = 0.003$, HR = 0.404, 95% CI 0.219–0.745), CD3-TIL low (21.6 vs. 6.6 months, $p < 0.001$, HR = 0.279, 95% CI 0.131–0.595), CD8-TIL low (21 vs. 6.6 months, $p < 0.001$; HR = 0.240, 95% CI 0.11–0.522) and GZMB-TIL low (20.7 vs. 11.1 months, $p = 0.011$, HR = 0.490, 95% CI 0.278–0.863). Vx-001 did not offer any clinical benefit in patients with TAIC high, CD3-TIL high, CD8-TIL high or GZMB-TIL high tumors. CD3-TIL, CD8-TIL and GZMB-TIL were independent predictive factors of Vx-001 efficacy.

Conclusions: These results support the hypothesis that Vx-001 may be efficient in patients with non-immunogenic/cold but not with immunogenic/hot tumors.

Keywords: cancer vaccines; Vx-001; metastatic non-small cell lung cancer; immunologically cold tumors; tumor-infiltrating lymphocytes; granzyme B

05-3 A CROSS-TALK BETWEEN CANCER ASSOCIATED FIBROBLASTS (CAFs) AND T REGULATORY CELLS (Tregs) PROMOTES SUPPRESSION OF THE ANTI-TUMOR IMMUNITY AND BOLSTERS TUMOR DEVELOPMENT

A. Varveri¹, M. Papadopoulou¹, A. Delis², P. Foukas³, P. Verginis^{1,4,5}

¹Center of Clinical, Experimental Surgery & Translational Research, Biomedical Research Foundation Academy of Athens, Athens, Greece

²Center of Basic Research, Biomedical Research Foundation Academy of Athens, Athens, Greece

³Department of Pathology, University of Athens Medical School, Athens, Greece

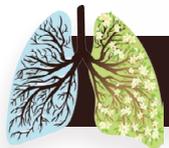
⁴Institute of Molecular Biology and Biotechnology, Foundation for Research and Technology, Heraklion, Greece

⁵Laboratory of Immune Regulation and Tolerance, Division of Basic Sciences, University of Crete Medical School, Heraklion, Greece

Background: The advent of checkpoint blockade immunotherapy has revolutionized cancer therapeutics, yet such regimens are associated with low response rates in a sizable portion of cancer patients. The highly immunosuppressive tumor microenvironment (TME) dictates tumor growth and therapy resistance, stressing the demand to unravel TME-driven mechanisms of immune tolerance for the development of more effective cancer treatments. Cancer associated fibroblasts (CAFs) represent a heterogeneous cell population of the TME with intrinsic survival properties, which densely accumulate in solid tumors and have been acknowledged as key players of tumor progression, exerting mainly tumor-promoting properties. Although they have been implicated with almost all hallmarks of cancer, their role as immune regulators is largely understudied.

Methods: For immunohistochemistry analysis of human tumors, formalin-fixed paraffin embedded tissues from melanoma and colorectal cancer patients were stained with alpha smooth muscle actin (α -SMA) and forkhead box P3 (Foxp3) antibodies. In tumor experiments, mice were implanted with B16-F10 melanoma cells. Treg, CAF accumulation was determined with immunofluorescence staining (α -SMA, Foxp3) of cryosections derived from tumor-bearing mice. Surface expression of I-Ab, H-2Kb, CD80, CD86 and α -SMA in CAFs and DQ-OVA uptake were measured with flow cytometry. For antigen presentation assessment and time-lapse microscopy experiments, CAFs were cultured in 1:2 ratio with CD4⁺CD25⁺GITR⁺Va2⁺ Tregs sorted from OT-II mice in the presence of OVA₃₂₃₋₃₃₉ peptide.

Results and Conclusions: Herein, we demonstrate that CAFs induce an antigen-specific activation of Tregs, facilitating their immunosuppressive function in the TME and potentiating tumor progression. Our results show that the presence of α -SMA⁺ CAFs



correlated with T regulatory cell (Treg) accumulation in the TME of mouse melanomas and human tumors. Also, mild depletion of αSMA+ CAFs in mice resulted in significant regression of tumor growth, accompanied by reduced Treg infiltration. CAFs exhibited surface expression of MHC class I and class II molecules, as well as co-stimulatory molecules, while they were observed to successfully engulf and process tumor antigens. Furthermore, CAFs induced antigen-mediated Treg activation and cell proliferation in vitro. Additionally, time-lapse microscopy videos depicted that Tregs persistently interact with CAFs upon antigen stimulation. Collectively, our data reveal a CAF-Treg cross-talk which may contribute to tumor development. Further investigation of the molecular signatures dictating this interaction will provide a better mechanistic insight on how CAFs contribute to Treg-mediated immunosuppression in the TME.

06-1 ULTRA-HYPOFRACTIONATED RE-IRRADIATION WITH anti-PD-1 IMMUNOTHERAPY FOR STAGE III RECURRENT NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA (NSCLC)

I. M. Koukourakis, A. Giaktzidis, P. Mamalis, A. Giatromanolaki, M. I. Koukourakis

Departments of Radiotherapy/Oncology and Pathology, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Background: Large fractions of radiotherapy around 8Gy (ultra-hypofractionation; U-HypoRT) induce the interferon type-I pathway in tumor-infiltrating dendritic cells or even in cancer cells producing the radio-vaccination effect. This is essential for the induction of immunogenic tumor death. It is postulated that U-HypoRT combined with immune checkpoint inhibitors (ICIs) will enhance tumor clearance and induce abscopal effects.

Methods: Ten patients with local recurrence after previous chemo-radiotherapy for stage III NSCLC were recruited in a phase II study of re-irradiation with 1 or 2 fractions of 8Gy. RT was given concurrently with anti-PD1 immunotherapy with nivolumab (240mg q2w) or pembrolizumab (200mg q3w). Immunotherapy continued till disease progression or development of immunotherapy-related toxicity. Radiotherapy was given with a VMAT image-guided (IGRT) technique. The follow-up of patients alive at the time of analysis ranges from 6-28 months (median 14).

Results: Two months after U-HypoRT, complete and partial response (most responses >80%) of the tumor was documented in 2/10 (20%) and 5/10 (50%) patients, respectively. Stabilization of disease was noted in 2/10 (20%) patients, while disease progression occurred in 1/10 (10%) patients. There was no significant toxicity related to RT. Two patients (20%) interrupted immunotherapy due to asthenia (after the 15th and 20th cycle, respectively), and one (10%) patient due to severe hypothyroidism (25th cycle). One additional patient (10%) interrupted immunotherapy due to nephrotoxicity (8th cycle). There was no case of treatment-related fatal outcomes. The 18-month local progression-free survival was 80%, distant metastasis-free survival 83%, and disease-specific overall survival 66%. The study continues the recruitment of patients.

Conclusions: Locally recurrent stage III NSCLC after chemo-radiotherapy can be safely treated with U-HypoRT and anti-PD1 immunotherapy. Immunotherapy toxicities are manageable, and RT toxicity is minimal. The high response rates and the long local and distant disease control in this initial cohort of patients encourage further trials, and support the concept of radio-vaccination and induction of abscopal effects.

06-2 HYPOXIA ENHANCES PD-L1 AND CD47 IMMUNE CHECKPOINT MOLECULES IN LUNG CANCER CELL-LINES

A. Mitrakas, A. Giatromanolaki, M. I. Koukourakis

Department of Pathology and Department of Radiotherapy/Oncology, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Background: The high rates of cell proliferation and cell metabolism, and the abnormal construction of blood vessels reduce the tumor microenvironment's oxygen concentration. Hypoxia could affect expression levels of proteins related to immune response and promote evasion of cancer cells from immune surveillance. The PD-L1/PD1 immune checkpoint pathway suppresses the activity of PD1 expressing cytotoxic T-cells after binding to the PD-L1 expressed by cancer cells and regulatory immune cells. CD47/SIRPα pathway is another immune checkpoint pathway, where CD47 expressing cancer cells address a 'don't-eat-me' signal to SIRPα expressing macrophages, preventing their phagocytosis. Anti-PD-L1 MoAbs are used in clinical routine, while anti-CD47



MoAbs are under early clinical development.

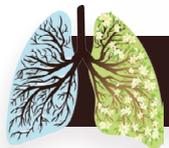
Methods: A549 and H1299 lung cancer cell lines were used to investigate the levels of CD47 and PD-L1 before and after exposure to hypoxia. Cells seeded in 75cm² flasks followed by incubation in hypoxia chamber for 48h. Then, total mRNA and protein extracts were isolated for Real-time PCR and Western Blot analysis, respectively. Hypoxia was tested with expression levels of the LDHA gene and protein. The primer sets and antibodies used are presented in the tables below:

GENE	Primer sequence(5'→3')
CD47	CAA-GTC-CAC-TGT-CCC-CAC-TG
	TGT-GTG-TGA-GAC-AGC-ATC-ACT
PDL1	GAT-GAG-CCC-CTC-AGG-CAT-TT
	AAA-TGG-AAC-CTG-GCG-AAA-GC
LDHA	CCA-AAG-ACA-TTG-ATA-AAG-CCA-TAA
	CAC-GCC-ATA-GCA-ATT-CAC-C
ACTIN-B	CCA-ACC-GCG-AGA-AGA-TGA
	CCA-GAG-GCG-TAC-AGG-GAT-AG

Protein	Antibody	Concentration
CD47	ab260418, Abcam, UK	1/1000
PDL1	Clone CAL10, Biocare Medical	1/200
LDHA	ab9002, abcam, UK	1/1000
ACTIN-B	NB600-501, Novus Biologicals, USA	1/5000

Results: The increase of LDHA protein and mRNA expression levels confirmed the hypoxic conditions applied to cancer cells. Hypoxia led to an increase in CD47 gene expression and protein levels in the A549 cell line (60% increase), while H1299 cells did not show any change. PD-L1 expression levels were increased under hypoxia in both cells lines A549 and H1299.

Conclusions: Hypoxic conditions in the tumor microenvironment increase the expression levels of immune checkpoint molecules, like PD-L1 and CD47, blocking cytotoxic immune responses against lung cancer. Micro-environmental hypoxia may be a principal reason for immune checkpoint molecule overexpression in lung cancer cells that blocks anti-tumor immune response mediated by T-cells or macrophages.



2nd International Meeting on Lung Cancer

October 22-23 2021 Golden Age Hotel Athens - GREECE

FACULTY

- Abbosh C.** Lung Cancer Centre of Excellence, University College London, London, UK
- Aerakis E.** MSc, PhD Candidate, Physiology Laboratory , N.K.U.A - Institute of Bioinnovation BSRC "Alexander Fleming", Athens, Greece
- Anagnostou V.** MD-PhD, Associate Professor, Medical Oncology, Director, Thoracic Oncology Biorepository, Upper Aerodigestive Oncology Program, Co-leader, Molecular Tumor Board, Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins University School of Medicine, USA
- Baka S.** MD, MSc, PhD, Medical Oncologist, Interbalcan Hospital, Thessaloniki, Greece
- Belessiotis K.** Clinical Oncologist, University College London Hospital, UK
- Boleti K.** MD, PhD, FRCP, Consultant Medical Oncologist, Department of Oncology, Royal Free London NHS Foundation Trust, London, UK
- Charalambous C.** BM (Soton) MRCP(UK) FRCR (UK), Consultant Clinical Oncologist, Bank of Cyprus Oncology Centre, Nicosia, Cyprus
- Christopoulos P.** MD, PhD, Hematologist - Medical Oncologist, Thorax klinik and National Center for Tumor Diseases, Heidelberg University Hospital, Germany
- Diamantopoulos A.** MD, PhD, FRCR, EBIR, FCIRSE Consultant Interventional Radiologist, Senior Lecturer (Hon), Clinical Lead for Interventional Radiology, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust & Kings College London, UK
- Dimitrakopoulos F. I.** MD, PhD, Medical Oncologist, Division of Oncology & Molecular Oncology Laboratory, Department of Medicine, University of Patras, Greece
- Elshiaty M.** Thoraxklinik at Heidelberg University Hospital, NCT and TCCR at Heidelberg University Hospital, member of the German Center for Lung Research (DZL), Heidelberg, Germany
- Fotopoulos G.** MD, PhD, FSMB (USA), Medical Oncology Consultant, UT Health San Antonio MD Anderson Alumni, Bank of Cyprus Oncology Center, Cyprus
- Foukas P.** MD, Associate Professor, 2nd Department of Pathology, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon University Hospital, Athens, Greece
- Gennatas S.** Consultant Medical Oncologist, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK
- Georgiou A.** Medical Oncologist, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK
- Georgoulas V.** MD, Emeritus Professor of Medical Oncology, School of Medicine, University of Crete, Greece
- Geropoulos G.**
- Giatromanolaki A.** MD, Professor of Pathology, Medical School, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece
- Hiley C.** Consultant Medical Oncologist, University College London Hospitals, NHS Foundation Trust, London, UK
- Ioannidis G.** Oncology Department, Nicosia General Hospital, State Health Services Organisation (SHSO) of Cyprus
- Kallergi G.** Assistant Professor of Biochemistry, Department of Biology, University of Patras, Greece
- Kanaki Z.** Staff Research Scientist - Assistant Professor Level, Genetically Engineered Animal Model Laboratory, Basic Research Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens, Greece
- Karachaliou N.** MD, PhD, Medical Director, Global Clinical Development, Merck KGaA, Darmstadt, German



2nd International Meeting on Lung Cancer

October 22-23 2021 Golden Age Hotel Athens - GREECE

- Karapanagiotou E.** Consultant Medical Oncologist, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK
- Klinakis A.** PhD, Director of Research - Professor level, Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens, Greece
- Koinis F.** MD, PhD, Assistant Professor of Medical Oncology, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, Greece
- Kokkalis A.** Resident In Medical Oncology, MSc, PhD Candidate, University Hospital of Larissa, Greece
- Kontopodis E.** MD, Medical Oncologist, Attending Physician, Venizeleion General Hospital of Heraklion, Crete, Greece
- Kosmatopoulos K.** Chief Executive Officer, Vaxon Biotech, Paris, France
- Kosmidis P.** MD, Director, 2nd Department of Medical Oncology, Hygeia Hospital, Athens, Greece
- Kotsakis A.** MD, PhD, Associate Professor of Medical Oncology, Director of Department of Medical Oncology, University Hospital of Larisa, Thessaly, Greece
- Koukoulis G.** Professor of Pathology, Department of Pathology , University of Thessaly, Greece
- Koukourakis M.** 1st Department of Radiology, Radiotherapy Unit, Aretaieion University Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece
- Leventakos K.** MD, PhD, Assistant Professor, Chest oncology and clinical studies phase 1, Mayo Clinic, Rochester, USA
- Lianidou E.** PhD, Professor of Analytical Chemistry - Clinical Chemistry, Analysis of Circulating Tumor Cells lab, Dept of Chemistry, University of Athens, Greece
- Linou K.** MD, FCAP, FASDP, Associate Professor of Pathology, Geisel School of Medicine at Dartmouth, USA, Bone & Soft Tissue pathology and Dermatopathology Division, Director of Bone & Soft Tissue Pathology Division, Dartmouth Hitchcock Medical Center, USA
- Lontra T.** MSc, PhD Candidate, Lab of Analysis Circulating Tumor Cells (ACTC), Lab of Analytical Chemistry, Dept of Chemistry, University of Athens, Athens, Greece
- Markou A.** Assistant Professor, Lab of Analysis Circulating Tumor Cells (ACTC), Lab of Analytical Chemistry, Dept of Chemistry, University of Athens, Greece
- Metaxas I.** MD, Senior Consultant Medical Oncology, Cantonal Hospital Muensterlingen, Switzerland
- Mitrakas A.** Department of Radiotherapy and Oncology, Medical School, Democritus University of Thrace, Greece
- Mountzios I.** Consultant-Medical Oncologist, 2nd Oncology Department and Clinical Trials Unit, Henry Dunant Hospital, Oncolife Institute Founder, Athens, Greece
- Nintos G.**
- Ntzifa A.** PhD candidate, Analysis of Circulating Tumor Cells Lab, Department of Chemistry, National and Kapodistrian University of Athens, Greece
- Oikonomopoulos G.** MSc, Consultant in Medical Oncology, 2nd Oncology Department, Metropolitan Hospital, Athens Greece
- Oluf Roe D.** MD PhD, Department of Clinical and Molecular Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Norwegian University of Science and Technology (NTNU), Trondheim, Cancer Department, Levanger Hospital, Levanger, Norway
- Papachristou D.** MD, PhD, Professor of Histopathology, Univ. of Patras, School of Medicine, Professor (Adj.), Dept. of Pathology, Univ. of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA, Director, Dept. of Pathology, "Olympion" General



2nd International Meeting on Lung Cancer

October 22-23 2021 Golden Age Hotel Athens - GREECE

Clinic, Patras, Greece, Vice President of the Hellenic Group of Sarcomas and Rare Cancers (EOSSO)

Panagiotopoulos N. MD, PhD, Consultant Thoracic Surgeon, Honorary Clinical Associate Professor UCL, Thoracic Surgery Department, University College London Hospitals (UCLH), UK

Papadatos-Pastos D. MRCP(UK) PhD, Consultant in Medical Oncology, Lung Cancer and Acute Oncology, University College London Hospitals and The Princess Alexandra Hospital, UK

Papageorgiou F. PhD Molecular Biologist, Diagnostics Lead Oncology AstraZeneca Greece

Pateras I. Bsc, MD, PhD, Pathologist, Assistant Professor, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Pistamaltzian N. MD, PhD, Medical Oncologist, Oncology Dpt MITERA Hospital, Athens, Greece

Rovithi M. Medical Oncologist, Agios Nikolaos General Hospital, Crete, Greece

Sarris E. MD, MSc, Medical Oncologist, Consultant 4th Oncology Department, Metropolitan Hospital, Athens, Greece

Skoulidis F. MD, PhD, Assistant Professor, Department of Thoracic and Head and Neck Medical Oncology, The University of Texas, MD Anderson Cancer Center, USA

Tsoumakidou M. MD, PhD, Researcher B - Institute of Bioinnovation, BSRC "Alexander Fleming", Athens, Greece

Varveri A. M.Sc., Ph.D. Student, Laboratory of Immune Regulation and Tolerance, Center of Clinical, Experimental Surgery & Translational Research, Biomedical Research Foundation Academy of Athens, Greece

Vasmatzis G. Co-director of the Biomarker Discovery Laboratory, Mayo Clinic Center for Individualized Medicine, Full Consultant in the Department of Molecular Medicine, Member of the Mayo Clinic Cancer Center, Rochester, USA

Verginis P. Associate Professor Immunology and Biochemistry, Medical School, University of Crete, Heraklion, Crete

Ziogas D. MD, PhD, Academic Scholar in Medical Oncology, First Department of Internal Medicine, Laikon General Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Greece



2nd International Meeting on Lung Cancer

October 22-23 2021 Golden Age Hotel Athens - GREECE

Info

Organized by



Παγκρήτια Ένωση
Βιοϊατρικής Έρευνας
Cretan Association
For Biomedical Research

Under the Auspices of



Date

22-23 October, 2021

Venue

Golden Age Hotel, Athens - GREECE

Official Language

The official language of the Meeting is English.

There will be a live streaming connection through a special platform.

You can watch the Conference online through the Link www.livetime.gr and ask written questions throughout the presentations.

Certificate of Attendance

The certificate of attendance will be given to the participants at the end of the event.

Based on the latest circular of the National Drug Organization the Event is required to use an attendance tracking system. By the end of the event a certificate will be given to those who have attended at least 60% of the total hours of the scientific Program.

The number of credits of Continuing Medical Education (CME-CPD) to be administered to the participants will be calculated on the basis of monitoring time.

The event will be awarded

By Hellenic Medical Association (Ph. M.A.) with **16** CME - CPD credits.

Secretariat



Scientific | Cultural Events & Publications

www.scep.gr

Sponsors

AMGEN[®]

Oncology

AstraZeneca 

 Bristol Myers Squibb[™]

 **GENESIS**
pharma

 **Lilly**
PHARMASERVE

MERCK

 **MSD**
INVENTING FOR LIFE

 **OPUS MATERIA**
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ - ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

 **Pfizer**
Oncology

 **Roche**

 **Takeda**

ONCOLOGY



Γραμματεία



Scientific | Cultural
Events & Publications

www.scep.gr