

Organizer



Cyprus Society
of Haematology

Under the auspices of



Hellenic Society of Haematology



Israeli Society of Hematology
and Blood Transfusion



18-20 MAY 2023

PORTO PALACE HOTEL

Thessaloniki
Greece

5th GRECO - ISRAELI HEMATOLOGY MEETING

FINAL PROGRAM & ABSTRACT BOOK

Lenalidomide Accord

Σκληρά καψάκια

5mg

10mg

15mg

20mg

25mg



Lena.03.02/2022

Ενδεικτική Λιανική Τιμή:

Lenalidomide Accord 5mg	2.452,25 €
Lenalidomide Accord 10mg	2.402,76 €
Lenalidomide Accord 15mg	2.526,86 €
Lenalidomide Accord 20mg	3.183,03 €
Lenalidomide Accord 25mg	2.953,23 €

Lenalidomide Accord Τρόπος Διάθεσης:

Περιορισμένη Ιατρική Συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και το Εκπαιδευτικό Υλικό για τους Επαγγελματίες Υγείας.



Για περισσότερες πληροφορίες:

WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35, 15238 Χαλάνδρι

Τηλ.: 2107488821, Fax: 2107488827

info@winmedica.gr, www.winmedica.gr

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Accord Healthcare S.L.U.





INVITATION

Dear colleagues,

We would like to welcome you to the **5th Greco-Israeli Hematology Meeting**, which is held in **Thessaloniki, 18-20 May 2023**.

After more than two years of pandemic we are very happy to invite you in a congress with physical presentation. Colleagues from Israel, Cyprus and all over around Greece will join us in another successful and of high scientific level meeting. New data in the most important topics of hematology will be presented in the scientific program. We also continue the successful sessions of working groups, which are active, offering the participants the opportunity to discuss their work and research.

We invite you all to join the meeting to present data, discuss and work together.

The Co-Chairmen

Damianos Sotiropoulos
G. Papanikolaou Hospital
Thessaloniki, Greece

Benjamin Brenner
Rambam Health Care Campus
Haifa, Israel



5th GRECO - ISRAELI HEMATOLOGY MEETING

18-20
MAY 2023

PORTO PALACE HOTEL
Thessaloniki
Greece

COMMITTEES

Co-chairs:

Benjamin Brenner, Damianos Sotiropoulos

Organizing Committee

Maria Angelopoulou	Moshe Mittelman
Ioannis Baltadakis	Emmanouil Papadakis
Eldad J. Dann	Ilias Pessach
Martin Ellis	Pia Raanani
Elisavet Grouzi	Jacob M. Rowe
Netanel A. Horowitz	Evangelos Terpos
Ioannis Kotsianidis	Theodoros Vassilakopoulos
Maria Michael	Tsila Zuckerman
Michalis Michael	

Scientific Committee

Marios Antoniadis	Panayiotis Panayiotidis
Irit Avivi	Shimrit Ringelstein-Harlev
Meletios-Athanasios Dimopoulos	Ioanna Sakellari
Eleftheria Hatzimichael	Kostas Stamatopoulos
Tami Katz	Argiris Symeonidis
Gili Kenet	Tamar Tadmor
Noa Lavi	George Vassilopoulos
Yishai Ofran	Niki Vyridou
Maria Pagoni	



www.cyhaema.com

Under the auspices



Hellenic Society of Haematology



Israeli Society of Hematology
and Blood Transfusion



5th GRECO - ISRAELI HEMATOLOGY MEETING

18-20
MAY 2023

PORTO PALACE HOTEL
Thessaloniki
Greece

SCIENTIFIC PROGRAM

Thursday May 18th, 2023

09:00-10:00

MYELOMA WORKING GROUP

10:00-11:00

LYMPHOMA WORKING GROUP

11:00-11:30

Coffee Break

11:30-13:00

ROUND TABLE

MULTIPLE MYELOMA

Chair: **E. Katodritou, I. Avivi**

The value of MRD in multiple myeloma

O. Tsitsilonis

Treatment options in newly diagnosed multiple myeloma

I. Avivi

Biology and treatment of AL amyloidosis

M. Michael

13:00-14:00

ROUND TABLE

CELLULAR THERAPIES

Chair: **I. Sakellari**

Confronting GVHD

T. Zuckerman

CAR-T cells in NHL

I. Baltadakis

14:00-15:00

Lunch Break

Thursday May 18th, 2023

15:00-16:00

SATELLITE SYMPOSIUM

HOW INNOVATION IMPACTS ON TREATMENT OF B-CELL MALIGNANCIES IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS

Chair: **S. Delibasi, A. Papalexandri**

Multiple myeloma

S. Delibasi

Chronic lymphocytic leukemia

A. Papalexandri

Sponsored by **janssen**  **Oncology**
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

16:00-17:00

ROUND TABLE

INFECTIOUS DISEASES IN HEMATOLOGY

Chair: **S. Metallidis**

Multidrug resistance bacteria: an unfortunate cause of death

N. Sypsas

Covid-19: differences between hematological patients and the
community

D. Sotiropoulos

17:00-17:30

Coffee Break

Thursday May 18th, 2023

17:30-18:30		SATELLITE SYMPOSIUM
		<p>WHAT WE EXPECT FROM A NEW JAK2 INHIBITOR: MORE THAN SYMPTOM AND SPLEEN REDUCTION</p> <p>Chair: D. Sotiropoulos, P. Panagiotidis</p>
17:30-17:55		<p>Anemia and blood transfusions at myelofibrosis patients</p> <p>P. Panagiotidis</p>
17:55-18:20		<p>What's the impact we could have from a new JAK2 inhibitor on anemia in myelofibrosis?</p> <p>D. Sotiropoulos</p>
		Sponsored by GSK
18:20-18:30		Discussion
18:30-19:30		Opening Ceremony
18:30-19:00		Greetings
19:00-19:30		<p>Opening Lecture</p> <p>Ancient Thessaloniki</p> <p>Eleni Papagianni, <i>Associate Professor in Classical Archaeology, Department of Archaeology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece</i></p>
19:30		Welcome Reception

Friday May 19th, 2023

08:30-09:30

MPN WORKING GROUP

09:30-10:30

ROUND TABLE

HEMOGLOBINOPATHIES

Chair: **E. Vlachaki**

New perspectives in β -Thalassemia

A. Kourakli

Advances in the treatment of sickle cell anemia

D. Pantelidou

10:30-11:00

SATELLITE LECTURE

Chair: **P. Panagiotidis**

Are there still dilemmas in the treatment of ITP after steroid failure?

G. Kaiafa

Sponsored by  **sobi**
rare strength

11:00-11:30

Coffee Break

11:30-12:00

SATELLITE LECTURE

Chair: **G. Kaiafa**

The role of lenalidomide in the current and the future therapeutic algorithm of multiple myeloma

V. Douka

Sponsored by 



5th GRECO - ISRAELI HEMATOLOGY MEETING

18-20
MAY 2023

PORTO PALACE HOTEL
Thessaloniki
Greece

Friday May 19th, 2023

12:00-13:00

ROUND TABLE

ACUTE LEUKEMIAS

Chair: **J. Rowe**

Clonal evolution in AML

L. Shlush

Bispecific antibodies and CAR-T cells in ALL

M. Angelopoulou

13:00-14:00

ROUND TABLE

LYMPHOMAS

Chair: **M. Antoniadis, E. Mandala**

CNS lymphoma

S. Ringelstein

Treatment related issues in Hodgkin lymphoma

T. Vassilakopoulos

14:00-14:30

SATELLITE LECTURE

Chair: **N. Giannakoulas**

The role of IMiDs as a backbone treatment in RRMM

E. Spanoudakis

Sponsored by  Bristol Myers Squibb™

14:30-15:30

Lunch Break

Friday May 19th, 2023

15:30-16:00 SATELLITE LECTURE

Chair: **I. Kotsianidis**

New treatments for unfit AML patients in clinical practice
E. Hatzimichael

Sponsored by **abbvie**

16:00-16:30 LECTURE

Chair: **A. Pouli**

Hematological malignancies in pregnancy
N. Horowitz

16:30-17:00 SATELLITE LECTURE

Chair: **I. Sakellari**

Isavuconazole in the treatment of invasive mould infections in the hematology patient
M. N. Gamaletsou

Sponsored by **Pfizer**

17:00-17:30

Coffee Break



Organizer
**Cyprus Society
of Hematology**

Under the auspices of
**Hellenic Society of Hematology
and Blood Transfusion**

5th GRECO - ISRAELI HEMATOLOGY MEETING

18-20
MAY 2023

PORTO PALACE HOTEL
Thessaloniki
Greece

Friday May 19th, 2023

17:30-18:30

ROUND TABLE

THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Chair: **E. Grouzi, B. Brenner**

Travel related thrombosis

B. Brenner

The future in anticoagulant treatment

E. Papadakis

Hemophilia care in the new era, changing paradigm and evolving challenges

G. Kenet

18:30-19:00

SATELLITE LECTURE

Chair: **D. Sotiropoulos**

What do people with hematologic diseases face due to COVID-19?

What is the role of mAbs

Th. Chrysanthis

Sponsored by **AstraZeneca** 

Saturday May 20th, 2023

08:30-09:30

AML WORKING GROUP

09:30-10:00

LECTURE

Chair: **N. Stavroyianni**

New treatment options in CLL

T. Tadmor

10:00-10:30

LECTURE

Chair: **A. Papalexandri**

NGS: a powerful tool

A. Argiriou

10:30-11:00

Coffee Break

11:00-12:00

ROUND TABLE

MYELODYSPLASTIC SYNDROMES

Chair: **A. Symeonidis**

Cardiovascular disease and MDS

I. Kotsianidis

MDS 2023: challenges in diagnosis and treatment

M. Mittelman

Saturday May 20th, 2023

12:00-13:00

SATELLITE SYMPOSIUM

NEW INSIGHTS IN POLYCYTHEMIA VERA AND CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Chair: **D. Sotiropoulos**

Treating patients with inadequately controlled PV: is molecular response linked to clinical outcomes?

G. Vassilopoulos

Management of CML patients after 2 TKIs, challenges and emerging therapy options

M. Dimou

Sponsored by  **NOVARTIS**

13:00-14:00

Lunch Break

14:00-14:30

SATELLITE LECTURE

Chair: **N. Giannakoulas**

Clinical data and choice of treatment combination in 2nd line management of relapsed and/or refractory multiple myeloma

E. Spanoudakis

Sponsored by  **sanofi**

14:30-15:30

ROUND TABLE

MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Chair: **D. Sotiropoulos, P. Panagiotidis**

Myelofibrosis beyond JAK2 inhibitors

I. Tsonis

10 years stop TK1s: where are we now?

P. Panagiotidis

15:30-16:00

Coffee Break

Saturday May 20th, 2023

16:00-17:00

PLENARY SESSION

Chair: **B. Brenner, D. Sotiropoulos**

001

THE DIAGNOSIS OF THE ETIOLOGY OF INFECTION AS BACTERIAL USING INFRARED SPECTROSCOPY OF WHITE BLOOD CELLS AND MACHINE LEARNING ALGORITHM

Kapelushnik J.¹, Sharaha U.², Beck G.¹, Eshel Y.¹, Agbaria A.³, Lapidot I.⁴, Huleihel M.², Mordechai S.³, Salman A.⁴

¹Soroka University Medical Center, Department of Hematology and Oncology, Saban Pediatric Medical Center, ²Department of Microbiology, Immunology, and Genetics Ben-Gurion University, Department of Physics, Ben-Gurion University, ⁴Department of Electrical and Electronics Engineering Tel-Aviv Academic College of Engineering, ⁵Department of Physics, SCE-Sami Shamoon College of Engineering

002

INCREASED NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS DURING CRISIS IN ADULT SICKLE CELL DISEASE PATIENTS

Varelas C.¹, Vlachaki E.², Klonizakiss P.², Pantelidou D.³, Giatagantzidou I.³, Koravou E.¹, Christodoulou I.², Touloumenidou T.¹, Papalexandri A.¹, Sakellari I.¹, **Gavriilaki E.**²

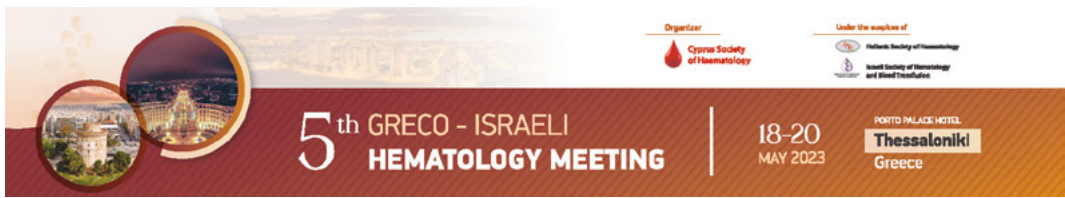
¹G. Papanikolaou Hospital, ²Aristotle University of Thessaloniki, ³AHEPA Hospital, Thessaloniki, Greece

003

INCIDENCE AND RISK FACTORS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM RELAPSE (CNSR) IN PATIENTS WITH PRIMARY MEDIASTINAL LARGE B-CELL LYMPHOMA (PMLBCL): DATA FROM A LARGE MULTINATIONAL COHORT STUDY

Vassilakopoulos T.¹, Panitsas F.¹, Mellios Z.², Apostolidis J.³, Piperidou A.¹, Michael M.⁴, Gurion R.⁵, Akay O.⁶, Hatzimichael E.⁷, Karakatsanis S.⁸, Dimou M.¹, Kalpadakis C.⁹, Katodritou E.¹⁰, Leonidopoulou T.¹¹, Kotsianidis I.¹², Giatra H.², Kanellias N.¹³, Sayyed A.³, Tadmor T.¹⁴, Kaynar L.¹⁵, Zektser M.¹⁶, Symeonidis A.¹⁷, Atalar S.⁶, Verrou E.¹⁰, Gutwein O.¹⁸, Ganzel C.¹⁹, Karianakis G.²⁰, Isenberg G.²¹, Gainaru G.²⁰, Triantafyllou T.¹⁰, Vrakidou E.²⁰, Palassopoulou M.²², Ozgur M.²³, Paydas S.²⁴, Tsirigotis P.²⁵, Tsirogianni M.²⁶, Tuglular T.²⁷, Chatzidimitriou C.¹, Kotsopoulou M.²⁸, Terpos E.¹³, Zikos P.²⁹, Koumariou A.³⁰, Poziopoulos C.³⁰, Boutsis D.³¹, Gafter-Gvili A.⁵, Karmiris T.², Angelopoulou M.¹, Bakiri M.², Pangalis G.^{1,32}, Panayiotidis P.¹, Ferhanoglu B.⁶, Papageorgiou S.²⁵, Horowitz N.²¹

¹Department of Haematology and Bone Marrow Transplantation, National



Saturday May 20th, 2023

and Kapodistrian University of Athens, Laikon General Hospital, ²Department of Haematology and Lymphoma, Evangelismos General Hospital, ³Lymphoma Program, Department of Adult Hematology & Stem Cell Transplantation, King Fahad Specialist Hospital, ⁴Department of Haematology, Nicosia General Hospital, ⁵Rabin Medical Center, Petach Tikva, Tel Aviv University, ⁶Hematology Department, Koç University, School of Medicine, ⁷Department of Haematology, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Ioannina, ⁸Third Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Sotiria Hospital, ⁹Department of Haematology, University of Crete, ¹⁰Department of Haematology, Theagenion Anticancer General Hospital, ¹¹Department of Haematology, Sismanoglion General Hospital, ¹²Department of Haematology, Democritus University of Thrace, ¹³Department of Therapeutics, National and Kapodistrian University of Athens, Alexandra Hospital, ¹⁴Bnai Zion Medical Center, ¹⁵Erciyes University, ¹⁶Soroka Medical Center, ¹⁷Hematology Division, Department of Internal Medicine, University of Patras, ¹⁸Shamir Medical Center, ¹⁹Shaare Zedek Medical Center, ²⁰Hygeia Hospital, ²¹Rambam Medical Center, ²²Department of Hematology, University Hospital, University of Thessaly, ²³Kocaeli University, ²⁴Cukurova University, ²⁵Second Propaedeutic Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon Hospital, ²⁶Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Saint Savvas Regional Cancer Hospital, ²⁷Marmara University, ²⁸Department of Hematology, Metaxa Cancer Hospital, ²⁹Hematology Department, General Hospital of Patras "Agios Andreas", ³⁰Department of Hematology, Metropolitan Hospital, ³¹Department of Hematology, Athens Navy Hospital, ³²Department of Haematology, Athens Medical Center, Psychikon Branch

004 REAL-LIFE EXPERIENCE WITH RITUXIMAB-DOSE-ADJUSTED EPOCH (R-da-EPOCH) IN PRIMARY MEDIASTINAL LARGE B-CELL LYMPHOMA (PMLBCL): A MULTINATIONAL ANALYSIS OF 274

Vassilakopoulos T.¹, Ferhanoglu B.², Horowitz N.³, Mellios Z.⁴, Kaynar L.⁵, Zektser M.⁶, Symeonidis A.⁷, Piperidou A.¹, Giotas A.⁸, Agathocleous A.⁹, Kalpadakis C.¹⁰, Akay O.¹¹, Atalar S.¹¹, Katodritou E.¹², Leonidopoulou T.¹³, Papageorgiou S.¹⁴, Tadmor T.¹⁵, Gutwein O.¹⁶, Karakatsanis S.¹⁷, Ganzel C.¹⁸, Karianakis C.¹⁹, Isenberg G.²⁰, Gainaru G.¹⁹, Vrakidou E.¹⁹, Palassopoulou M.²¹, Ozgur M.²², Siakantaris M.¹, Paydas S.²³, Tsirigotis P.¹⁴, Tsirogianni M.²⁴, Hatzimichael E.²⁵, Tuğlular T.²⁶, Chatzidimitriou C.¹, Megalaki E.²⁷, Kanellias N.²⁸, Zikos P.²⁹, Koumariou A.³⁰, Gaftar-Gvili A.³¹, Angelopoulou M.¹, Karmiris T.⁴, Gurion R.³¹

¹Department of Haematology and Bone Marrow Transplantation, National and Kapodistrian University of Athens, Laikon General Hospital, ²Hematology



Saturday May 20th, 2023

Department, Koç University, School of Medicine,,³Rambam Medical Center,⁴Department of Haematology and Lymphoma, Evangelismos General Hospital,⁵Erciyes University,⁶Soroka Medical Center,⁷Hematology Division, Department of Internal Medicine,⁸MDH,⁹Bank of Cyprus Oncology Center,¹⁰Department of Hematology, University Hospital, University of Crete,¹¹Department of Hematology, Koc University,¹²Department of Hematology, Theagenion Anticancer General Hospital,¹³Department of Hematology, Sismanoglion General Hospital,¹⁴Second Propedeutic Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon General Hospital,¹⁵Department of Hematology, Bnai Zion Medical Center,¹⁶Hematology Department, Shamir Medical Center,¹⁷Third Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Sotiria Hospital,¹⁸Shaare Zedek Medical Center,¹⁹Department of Hematology, Hygeia Hospital,²⁰Hematology Institut, Rambam Medical Center,²¹Department of Hematology, University Hospital, University of Thessaly,²²Kocaeli University,²³Cukurova University,²⁴Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Saint Savvas Regional Cancer Hospital,²⁵Department of Hematology, University of Ioannina,²⁶Marmara University,²⁷Department of Hematology, Metaxa Cancer Hospital,²⁸Department of Therapeutics, National and Kapodistrian University of Athens, Alexandra Hospital,²⁹Hematology Department, General Hospital of Patras "Agios Andreas",³⁰Department of Hematology, Metropolitan Hospital,³¹Department of Hematology, Rabin Medical Center

O05 PENTAVALENT-SPECIFIC T-CELLS POST HAPLO-IDENTICAL TRANSPLANTATION FOR THE TREATMENT OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS

Papadopoulou A.¹, Bousiou Z.¹, Kyriakou I.¹, Karavalakis G.¹, Pantazi C.^{1,2,3}, Liga M.⁴, Vallianou I.¹, Giannaki M.¹, Koukoulis K.¹, Zotou E.^{1,2}, Batsis I.¹, Vardi A.¹, Papalexandri A.¹, Kika F.¹, Spyridonidis A.⁴, Sakellari I.¹, Yannaki E.^{1,5}
¹Hematology Department - Hematopoietic Cell Transplantation Unit - Gene and Cell Therapy Center, G. Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece, ²Department of Genetics, Development and Molecular Biology, School of Biology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece ³Institute of Applied Biosciences (INAB), Centre for Research and Technology Hellas (CERTH), ⁴University General Hospital of Patras, Greece, ⁵Department of Medicine, University of Washington, USA

Saturday May 20th, 2023

- 006** **IN VIVO BASE EDITING TO INDUCE A -113A>G HPFH MUTATION RESULTS IN EFFICIENT HBF REACTIVATION IN HUMANIZED MOUSE MODELS OF B-HEMOGLOBINOPATHIES**
Paschoudi K.^{1,3}, Li C.², Giannaki M.³, Georgakopoulou A.², Christophi P.³, Piperidou C.^{1,3}, Papadopoulou A.³, Vlachaki E.⁴, Sakellari I.⁵, Psatha N.¹, Lieber A.², Yannaki E.^{2,3}
¹School of Biology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece, ²University of Washington, USA, ³Gene and Cell Therapy Center, Hematology Department, G. Papanikolaou General Hospital, Thessaloniki, Greece, ⁴Hematological Laboratory, Second Department of Internal Medicine, Faculty of Health Sciences, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokraton General Hospital, Greece, ⁵Hematology Department, G. Papanikolaou General Hospital, Thessaloniki, Greece
- 007** **ADMINISTRATION OF OBINUTUZUMAB, AND NOT RITUXIMAB, DURING INDUCTION AND MAINTENANCE FOR FOLLICULAR LYMPHOMA INCREASES THE LIKELIHOOD OF DEVELOPING DELAYED NEUTROPENIA**
Ringelstein-Harlev S.¹, Fadaos N.², Azoulay T.³, Leiba R.⁴, Sharon-Horesh N.¹, Inbar T.¹, Horowitz N.A.^{1,2}, Tzoran I.^{1,2}, Lavi N.^{1,2}, Dann E. J.^{1,2}, Zuckerman T.^{1,2}
¹Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel, ²The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel, ³Hematology Laboratory, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel, ⁴Department of Statistics, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel
- 008** **IMPLEMENTATION OF ANALGESIA PROTOCOL BEFORE PERFORMING BONE MARROW BIOPSY**
Arvanitou E.¹, Drossou A.², Giannoulia P.¹, Kotoula V.², Kyriakidis G.¹, Oikonomopoulos P.¹, Poupalou A.³, Sioni A.¹, Tsirogianni M.¹, **Pouli A.**
¹Haematology Department, ²Day Clinic, ³Anesthesiology Department, "St. Savvas" General Oncology Hospital, Athens, Greece

17:00-17:30

Awards and closing remarks

E-POSTERS

- P01 NPM1 MUTATION: A GOOD PROGNOSTIC MOLECULAR MARKER AML?**
Lalayanni C., **Gkousiaris D.**, Papalexandri A., Papathanasiou M., Syrigou A., Varelas C., Dolgyras P., Sourri S., Karypidis S., Iskas M., Marvaki A., Dimosthenous C., Dimou-Mpesikli S., Athanasiadou A., Sakellari I.
General Hospital of Thessaloniki G. Papanikolaou, Greece
- P02 THE ANTIOXIDANT PROPERTIES OF STEM CELL DERIVED MICROPARTICLES IN HEMOPOIETIC CELLS**
Kaiopoulos G.², **Xagorari A.**¹, Papaioannou D.¹, Sakellari I.¹, Touraki M.², Sotiropoulos D.¹
¹Public Cord Blood Bank of Thessaloniki, Haematology Unit, G. Papanikolaou, ²Department of Genetics, Development and Molecular Biology, School of Biology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece
- P03 TOLERANCE AND TOXICITY OF MIDOSTAURIN IN COMBINATION WITH INTENSIVE CHEMOTHERAPY FOR ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML)**
Lalagianni C., **Papchianou E.**, Papathanasiou M., Gousiaris D., Sourri S., Karipidis S., Papalexandri A., Mpesikli-Dimou S., Dolgyras P., Marvaki A., Sirigou A., Kanava V., Papaioannou G., Sakellari I.
Hematology Department-BMT Unit, G. Papanikolaou General Hospital, Thessaloniki, Greece
- P04 SIGNIFICANCE OF CO-MUTATIONS WITH NGS SCREENING IN NPM1+ AML**
Varelas C., Dolgyras P., Paphianou E., Touloumenidou T., Koutra M., Konstantinidou G., Vachtsetzi L., Marvaki A., Papathanasiou M., Salvaras G., Sirigou A., Papaioannou G., Lalagianni C., Papalexandri A., Sakellari I.
Hematology Department-BMT Unit, G. Papanikolaou General Hospital, Thessaloniki, Greece
- P05 MIDOSTAURIN CARDIOTOXICITY: A REPORT OF 2 CASES**
Dimou-Mpesikli S.¹, Kyriakou I.¹, Paphianou E.¹, Dolgyras P.¹, Papathanasiou M.¹, Bountoura S.¹, Marvaki A.¹, Zarifs I.², Lalagianni C.¹, Sakellari I.¹
¹Hematology Department-BMT Unit, G. Papanikolaou General Hospital, Thessaloniki, Greece, ²Cardiology Department, Papanikolaou General Hospital, Thessaloniki, Greece
- P06 LIPOPOLYSACCHARIDE EFFECT ON CORD BLOOD MONONUCLEAR CELLS AND HL60**
Nasiadis A.², Xagorari A.¹, Sianidou K.¹, Sakellari I.¹, Chlichlia K.², Sotiropoulos D.¹
¹Public Cord Blood Bank of Thessaloniki, Haematology Department-BMT Unit, G. Papanikolaou Hospital, ²Department of Molecular Biology and Genetics, Democritus University of Thrace

- P07 HOW EXPERIENCE AND GROWTH FACTORS BETTER USAGE IMPROVE PBSCS COLLECTION OUTCOME**
Karavalakis G., Spyridis N., Zdoupas G., Bouinta A., Batsis I., Panteliadou A., Demosthenous C., Paphianou E., Mallouri D., Karavasiliidou P., Papadopoulou D., Gounopoulos S., Sakellari I., Sotiropoulos D.
Hematology Department - HCT Unit, G. Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece
- P08 APLASTIC CRISIS IN A PATIENT WITH HBS-BETA THALASSEMIA AND SARS-COV-19 INFECTION**
Bourantas L.
General Hospital Larnaca, Cyprus
- P09 DIAGNOSING ALGORITHM IN CONGENITAL DYSERYTHROPOETIC ANEMIA (CDA): A CASE REPORT**
Bountola S.¹, Makris M.¹, Apostolou C.², Ververi A.³, Tsara E.¹, Kaiafa G.¹, Perifanis V.¹
¹Hematology Department - ^{1st} Propedeutic Department of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, University Hospital AHEPA, Thessaloniki, Greece ²Hematology Department, General Hospital Papageorgiou, Thessaloniki, Greece ³Genetics Unit, General Hospital Papageorgiou, Thessaloniki, Greece
- P10 EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF CARFILZOMIB IN RELAPSED REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): ADEQUATE SAFETY PROFILE AND HIGH EFFICACY IN EARLY TREATMENT LINES**
Douka V.¹, Iskas M.¹, Dimou-Besikli S.¹, Paphianou E.¹, Kyriakou G.¹, Lalayanni C.¹, Papathanasiou M.¹, Gavriilaki E.^{1,2}, Vadikoliou C.¹, Sakellari I.¹
¹Department of Hematology & HCT Unit, General Hospital G. Papanikolaou, Thessaloniki Greece, ^{2nd} Propedeutic Department of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Greece
- P11 RARE CASE OF MPAL T/MYELOID WITH COEXISTING MONOBLASTS**
Kaliou M.¹, **Douka V.**¹, Charalampidou S.², Avramidou R.¹, Moutsiana M.¹, Vadikoliou C.¹, Tsompanakou A.¹, Kapsali E.², Sakellari I.¹
¹G. Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece, ²Department of Hematology, School of Medicine, University of Ioannina, Greece
- P12 NANO-BIOCERAMICS: FROM BONE REGENERATION TO CANCER NANOMEDICINE: A PRELIMINARY STUDY OF HEMOCOMPATIBILITY**
Tsamesidis I.¹, Pouroutzidou G.¹, Axipolitou S.², **Simoglou M.**², Manola M.³, Tsitlakidou M.⁴, Michalakis D.⁴, Bakaloudi V.⁴, Torbantoni E.⁵, Samara D.⁵, Lettas A.⁵, Kontonasaki E.¹
¹Department of Prosthodontics, School of Dentistry, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece, ²Department of Biomedical Sciences, International Hellenic University, Greece, ³Department of Biomedical Sciences, Metropolitan College, Thessaloniki campus, Greece, ⁴AHEPA University General Hospital Blood Centre, Thessaloniki, ⁵Blood Bank Section, Naoussa General Hospital, Naoussa, Greece

P13 A NOVEL, POTENT AND WELL-CHARACTERIZED INDUCED REGULATORY T-CELL PRODUCT AGAINST GRAFT VERSUS HOST DISEASE

Christofi P.^{1,2}, Kefala D.¹, Lysandrou M.¹, Papayanni P.^{1,2,3}, Pieridou C.⁴, Savvopoulos N.¹, Chatzidaniil A.^{2,3}, Kyriakou M.⁴, Pastelli N.⁵, Sakellari I.², Costeas P.⁴, Papadopoulou A.², Yannaki E.^{2,6}, Spyridonidis A.¹

¹Institute Of Cell Therapy, University of Patras, Greece, ²Gene and Cell Therapy Center, Hematopoietic Cell Transplantation Unit, Hematology Department, G. Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece, ³Department of Genetics, School of Biology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece, ⁴Center for the Study of Haematological and other Malignancies & Karaiskakio Foundation, ⁵Histopathology Department, G. Papanikolaou Hospital, Greece ⁶University of Washington, USA

P14 HIGH RESPONSE RATES IN PATIENTS WITH HIGH-RISK AML AND MDS/AML TREATED WITH THE COMBINATION OF HYPOMETHYLATING AGENT AND VENETOCLAX

Kalomoiri S., Mellios Z., Garofallaki M., Karaolidou F., Tziotziou E., Nikolou E., Loutsidi N., Bristogiannis S., Souravla A., Darmani I., Theodorou E., Tzenou T., Gigantes S., Karakasis D., Baltadakis I., Delibasi S., Tsonis I., Pagoni M.

Haematology-Lymphomas Department & BMT Unit, Evangelismos Hospital, Athens, Greece

P15 PROTEASOME PROTEOLYTIC ACTIVITY IN HEMATOPOIETIC CELLS OF PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROMES IS INVERSELY ASSOCIATED WITH THEIR OXIDATIVE STRESS

Zafeiropoulou K.², Alexis S.¹, Kalampounias G.², Katsoris P.², Symeonidis A.¹

¹Hematology Division, Internal Medicine Department University Hospital of Patras, Patras, Greece, ²Department of Biology, University of Patras, Greece

P16 DIFFUSED CUTANEOUS FUSARIOSIS AND ASPERGILLUS ENDOPHTHALMITIS IN A PATIENT WITH R/R DLBCL POST CAR T-CELL THERAPY

Voutsinas P.¹, Tsaprouni K.¹, Anastasopoulou A.², Tsifi A.¹, Lefaki M.³, Petsa P.³, Benekou K.³, Apostolou O.⁴, Pantazatou A.⁴, Siasou G.⁵, Georgalas I.⁶, Angelopoulou M.³,

Gamaletsou M.¹

¹Pathophysiology Department, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, ²First Department of Internal Medicine, Laikon General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, ³Department of Haematology and Bone Marrow Transplantation, National and Kapodistrian University of Athens, Laikon General Hospital, ⁴Microbiology Laboratory, Laikon General Hospital, ⁵Department of Ophthalmology, Laikon General Hospital, ⁶Department of Ophthalmology, National and Kapodistrian University of Athens, 1st University Eye Clinic, G. Gennimatas General Hospital, Greece

P17 DIVERSE IMMUNOGENETIC PROFILE OF PATHOGEN-SPECIFIC T CELLS IN THE CONTEXT OF ADOPTIVE IMMUNOTHERAPY

Pantazi C.^{1,2,3}, Vlachonikola E.^{2,3}, Vardi A.¹, Zotou E.^{1,3}, Koukoulis K.¹, Vallianou I.¹, Giannaki M.¹, Boussiou Z.¹, Karavalakis G.¹, Papalexandri A.¹, Yiangou M.³, Sakellari I.¹, Chatzidimitriou A.^{2,4}, Papadopoulou A.¹, Yannaki E.^{1,5}

¹Gene and Cell Therapy Center, Hematology Department - Hematopoietic Cell Transplantation Unit, G. Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece, ²Institute of Applied Biosciences (INAB), Centre for Research and Technology Hellas (CERTH), Thessaloniki, Greece, ³School of Biology, Department of Genetics, Development and Molecular Biology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece, ⁴Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institute, Sweden ⁵Hematology, University of Washington, USA

P18 THE PROFILE OF EXTRACELLULAR VESICLES, MEDIATED BY THEIR MICROENVIRONMENT NICHE, IMPACTS THE PROLIFERATIVE CAPACITY OF DLBCL CELLS

Katz T.^{1,2}, Taha B.², Bettman P. N.¹, **Horowitz N.A.**^{1,2}, Tzoran I.^{1,2}, Brenner B.¹

¹Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel, ²Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel

P19 IMPAIRED ACTIVITY OF NATURAL KILLER CELLS IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA MOST LIKELY ORIGINATES FROM LYMPHOMA-INDUCED MODULATION OF THEIR SURFACE RECEPTOR EXPRESSION

Ringelstein-Harlev S.^{1,3}, Azoulay T.², Slouzkey I.², Karmona M.², Filatov M.², Sarig G.^{2,3}

¹Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel, ²Hematology Laboratory, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel, ³The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

P20 THERAPY RELATED RESPONSE AND SURVIVAL OF ELDERLY PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (A 20-YEAR SINGLE CENTER EXPERIENCE)

Tsirogianni M., Kyriakidis G., Arvanitou E., Sioni A., Oikonomopoulos P., Giannoulia P., **Pouli A.**

Haematology Department, St. Savvas General Oncology Hospital, Athens, Greece

INDEX OF CHAIRS AND SPEAKERS

A

Angelopoulou Maria

Assistant Professor of Hematology, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Antoniades Marios

Hematologist, Ass. Director Haematology Clinic, Nicosia General Hospital, Cyprus

Argiriou Anagnostis

Professor, Department of Food Sciences and Nutrition, University of the Aegean, Deputy Director Institute of Applied Biosciences - CERTH, Greece

Avivi Irit

Professor of Hematology, Director, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation Tel Aviv Sourasky Medical Center, Professor Sackler School of Medicine Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

B

Baltadakis Ioannis

Hematologist, Director of Hematology Department, Bone Marrow Transplantation Unit, Evangelismos Hospital, Athens, Greece

Brenner Benjamin

Professor of Hematology, Department of Hematology Academic Advisor, Rambam Health Care Campus, Professor of Medicine (Emeritus), Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

C

Chrysanthidis Theofilos

Consultant in Internal Medicine/Infectious Diseases, AHEPA University Hospital of Thessaloniki, Greece

D

Delibasi Sosana

Hematologist, Director of Hematology Department and Bone Marrow Transplantation, Evangelismos General Hospital of Athens, Athens, Greece

Dimou Maria

Hematologist, Academic Scholar, Department of Clinical Studies in Hematology, Hematology Clinic and Bone Marrow Transplantation Unit, General Hospital of Athens Laikon, Athens, Greece

Douka Vassiliki

Consultant Hematologist, Hematology Clinic, General Hospital of Thessaloniki G. Papanikolaou, Thessaloniki, Greece

G

Gamaletsou N. Maria

Internal Medicine - Infectious Diseases Physician, Senior Consultant at the Hellenic NHS, General Hospital of Athens Laikon, Athens, Greece, Scientific Associate at the National and Kapodistrian University of Athens, Athens University Medical School, Greece

Giannakoulas Nikolaos

Assistant Professor of Internal Medicine-Hematology, Department of Hematology, University of Thessaly, Larissa, Greece

Grouzi Elisavet

Consultant of Hematology, Head of Transfusion Service and Clinical Haemostasis, St. Savvas Oncology Hospital, Athens, Greece

H

Hatzimichael Eleftheria

Assistant Professor of Hematology, University of Ioannina, Greece



Horowitz A. Netanel

Director of Ambulatory Unit, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel

K

Kaifa Georgia

Associate Professor of Hematology-Thromboembolic Diseases, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Katodritou Eirini

Hematologist, Director, Head of Department of Hematology, Theagenion Cancer Hospital. Thessaloniki, Greece

Kenet Gili

Professor of Hematology, Director, National Hemophilia Center, Institute of Thrombosis & Hemostasis, Sheba Medical Center, Head Amalia Biron Research Institute of Thrombosis & Hemostasis, Tel Aviv University, Tel Hashomer, Israel

Kotsianidis Ioannis

Professor of Hematology, Democritus University of Thrace, Head of the Hematology Department, University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupolis, Greece

Kourakli-Symeonidou Alexandra

Consultant Hematologist, Head of Thalassemia and Hemoglobinopathies Center, Hematology Division, Department of Internal Medicine, University Hospital of Patras, Greece

M

Mandala Evdokia

Professor of Hematology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Metallidis Symeon

Associate Professor of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Michael Michalis

Consultant Haematologist, Bank of Cyprus Oncology Centre, Nicosia, Cyprus

Mittelman Moshe

Chairman, Department of Medicine A, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Professor of Medicine, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

P

Panagiotidis Panagiotis

Professor of Hematology, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Pantelidou Despoina

Consultant Haematologist, Thalassemia and Sickle Cell Disease Unit, 1st Department of Internal Medicine, AHEPA University Hospital of Thessaloniki, Greece

Papadakis Emmanouil

Hematologist, Co-Editor in Chief of Thrombosis Update Thrombosis & Hemostasis Clinic Ob/Gyn Hematology, Genesis Hospital, Thessaloniki, Greece

Papalexandri Apostolia

Consultant Hematologist, Department of Hematology, G. Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece

Pouli Anastasia

Hematologist, Head of Hematology Department and BMT Unit, St. Savvas Oncology Hospital, Athens, Greece

R

Rigelstein Shimrit

Director, Lymphoma Service, Associate Member, CRIR, Associate Member, Horowitz and Katz Lab, CRIR, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel

Rowe Jacob

Professor of Hematology, Director of Hematology Department, Shaare Zedek Medical Center in Jerusalem, former Associate Dean for Clinical Affairs, Faculty of Medicine, Technion, Israel Institute of Technology, Director, Institute of Hematology, Rambam Medical Center, Dresner Chair and Professor, Technion Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

S

Sakellari Ioanna

Head of the Hematology Department & Bone Marrow Transplantation Unit, G. Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece

Shlush L. Liran

Senior Scientist, Weizmann Institute of Science, Department of Molecular Cell Biology, Hematologist Maccabi Healthcare system Israel (Molecular hematology Clinic), Hematologist Rambam Healthcare Campus, Haifa, Israel

Sotiropoulos Damianos

*Hematologist, Director, Department of Hematology, Bone Marrow Transplantation Center
Cord Blood Bank, General Hospital of Thessaloniki G. Papanikolaou, Thessaloniki, Greece*

Spanoudakis Emmanouil

Assistant Professor of Hematology, Democretus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Stavroyianni Niki

Hematologist, Director of Hematology Department, G. Papanikolaou Hospital, Thessaloniki Greece

Symeonidis Argiris

Professor of Hematology, University of Patras, Head, Hematology Division, Department of Internal Medicine, University Hospital of Patras "Mary the Help", Greece

Sypsas Nikolaos

Professor of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Attending Physician, Infectious Diseases Unit, General Hospital of Athens Laikon, Chair Infection Control Committee, General Hospital of Athens Laikon, Athens, Greece

T

Tadmor Tamar

Clinical Associate Professor, Head of Hematology Unit and Blood Bank, Bnai-Zion Medical Center, Haifa, Israel

Tsitsilonis Ourania

Professor of Immunology, Department of Biology, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Tsonis Ioannis

Hematologist, Hematology-Lymphomas Dpt and BMT Unit, Evaggelismos Hospital, Athens, Greece

V

Vassilakopoulos Theodoros

Professor of Hematology, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Vassilopoulos George

Professor of Hematology -Internal Medicine, University of Thessaly, Group Leader Laboratory of Cell and Gene Therapy, Foundation for Biomedical Research of the Academy of Athens (IIBEAA), Athens Greece

Vlachaki Efthymia

Associate Professor of Hematology-Hemoglobinopathies, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Z

Zuckerman Tsila

Director, Hematology Institute and Bone Marrow Transplantation, Head of Leukemia Research Lab, CRIR Institute, Rambam Health Care Campus, Associate Professor Faculty of Medicine, Technion Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

5th GRECO - ISRAELI HEMATOLOGY MEETING



**ABSTRACT BOOK
ORAL PRESENTATIONS
E-POSTERS**



ORAL PRESENTATIONS

001

THE DIAGNOSIS OF THE ETIOLOGY OF INFECTION AS BACTERIAL USING INFRARED SPECTROSCOPY OF WHITE BLOOD CELLS AND MACHINE LEARNING ALGORITHM

Kapelushnik J.¹, Sharaha U.², Beck G.¹, Eshel Y.¹, Agbaria A.³, Lapidot I.⁴, Huleihel M.², Mordechai S.³, Salman A.⁴

¹Soroka University Medical Center, Department of Hematology and Oncology, Saban Pediatric Medical Center, ²Department of Microbiology, Immunology, and Genetics Ben-Gurion University, Department of Physics, Ben-Gurion University, ⁴Department of Electrical and Electronics Engineering Tel-Aviv Academic College of Engineering, ⁵Department of Physics, SCE-Sami Shamoon College of Engineering

Introduction and Purpose: The etiology of infection must be identified to treat patients with infectious disorders effectively. This is true for all patients, but it is especially crucial for febrile pediatric oncology patients (FPOP). Current etiology-diagnosis techniques used to identify the etiology of infection (culturing bacteria and real-time PCR for viruses) are time-consuming (more than 24 hours). Moreover, these techniques are accurate for infections that are accessible, but they are useless for infections that are inaccessible. A mild pathogen infection, which is typically dealt with by the immune system in non-FPOP patients, could endanger the lives of FPOP since their immune systems are suppressed by chemotherapy treatments. Doctors prescribe a variety of antibiotics for FPOP without awaiting the etiology lab diagnosis to avoid taking a chance, which is not effective for any viral infections. One of the primary driving causes behind the rise of resistant bacteria is thought to be the uncontrolled use of antibiotics. A quick and accurate diagnosis of the infection's origin is therefore crucial for treating FPOP.

Material and Methods: Blood samples were obtained from different oncology patients at the Soroka University Medical Center: 141 blood samples were collected from 20 controls, 50 viral, and 71 bacterial samples. The white blood cells were separated from the blood samples and measured by an infrared spectrometer. The acquired spectra were analyzed using a support vector machine for rapid, and objective identification of the cause of infections in FPOPs.

Results: The classification demonstrates that our unique method, which combines infrared spectroscopy and machine learning algorithms, allows for the diagnosis of the etiology of infection as bacterial or viral with 93% sensitivity and 88% specificity. According to our methodology, it was found that more than 23% of the medical physicians' subjective diagnoses of the etiology of inaccessible infections were wrong.



002

INCREASED NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS DURING CRISIS IN ADULT SICKLE CELL DISEASE PATIENTS

Varelas C.¹, Vlachaki E.², Klonizakiss P.², Pantelidou D.³, Giatagantzidou I.³, Koravou E.¹, Christodoulou I.², Touloumenidou T.¹, Papalexandri A.¹, Sakellari .I¹, **Gavriilaki E.**²

¹G. Papanikolaou Hospital, ²Aristotle University of Thessaloniki, ³AHEPA Hospital, Thessaloniki, Greece

Introduction and Purpose: Despite advances in therapeutics of Sickle Cell Disease (SCD), vaso-occlusion (VOC), and other complications (such as delayed hemolytic transfusion reaction/DHTR) remain a major cause of morbidity and mortality. Neutrophil extracellular traps (NETs) are released by activated neutrophils to trap and kill pathogens. Recent evidence suggests that excessive release of NETs in SCD may contribute both to the damage of blood vessels, leading to VOCs. We aimed to investigate the role of NETs during crisis in adult SCD patients.

Material and Methods: We enrolled consecutive SCD patients from Thalassemia Units in Northern Greece, meeting the eligibility criteria: (i) age > 16 years, (ii) established SCD diagnosis and (iii) willingness to participate in the study and sign a written informed consent. We collected samples at enrolment and at any updates of disease status during 1-year follow-up/FUP (initiation of hydroxyurea, vaso-occlusive crisis, hemolytic reactions, nephropathy, or TMA) or at last FUP if no update was observed. NETs were detected using Citrullinated Histone H3 (Clone 11D3) ELISA Kit (Cayman Chemic).

Results: We studied 60 adult SCD patients. NETs were measured in all patients at steady state and in 17 during FUP (11 painful VOCs, 3 proteinuria and 3 regular FUP). NETs at steady state were significantly increased in patients that then developed painful VOCs. Additionally, there was a significant increase of NETs measured at FUP compared to steady state. Overall, the excessive release of NETs in SCD emerges as an important factor contributing to the pathophysiology of the disease. Targeting NETs release and their downstream effects could potentially provide novel therapeutic strategies to reduce the severity and frequency of VOCs and mitigate the long-term complications of SCD.

003

INCIDENCE AND RISK FACTORS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM RELAPSE (CNSR) IN PATIENTS WITH PRIMARY MEDIASTINAL LARGE B-CELL LYMPHOMA (PMLBCL): DATA FROM A LARGE MULTINATIONAL COHORT STUDY

Vassilakopoulos T.¹, Panitsas F.¹, Mellios Z.², Apostolidis J.³, Piperidou A.¹, Michael M.⁴, Gurion R.⁵, Akay O.⁶, Hatzimichael E.⁷, Karakatsanis S.⁸, Dimou M.¹, Kalpadakis C.⁹, Katodritou E.¹⁰, Leonidopoulou T.¹¹, Kotsianidis I.¹², Giatra H.², Kanellias N.¹³, Sayyed A.³, Tadmor T.¹⁴, Kaynar L.¹⁵, Zektser M.¹⁶, Symeonidis A.¹⁷, Atalar S.⁶, Verrou E.¹⁰, Gutwein O.¹⁸, Ganzel C.¹⁹, Karianakis G.²⁰, Isenberg G.²¹, Gainaru G.²⁰, Triantafyllou T.¹⁰, Vrakidou E.²⁰, Palassopoulou M.²², Ozgur M.²³, Paydas S.²⁴, Tsigiotis P.²⁵, Tsirogiani M.²⁶, Tuglular T.²⁷, Chatzidimitriou C.¹, Kotsopoulou M.²⁸, Terpos E.¹³, Zikos P.²⁹, Koumarianou A.³⁰, Poziopoulos C.³⁰, Boutsis D.³¹, Gafter-Gvili A.⁵, Karmiris T.², Angelopoulou M.¹, Bakiri M.², Pangalis G.^{1,32}, Panayiotidis P.¹, Ferhanoglu B.⁶, Papageorgiou S.²⁵, Horowitz N.²¹

¹Department of Haematology and Bone Marrow Transplantation, National and Kapodistrian University of Athens, Laikon General Hospital, ²Department of Haematology and Lymphoma, Evangelismos General Hospital, ³Lymphoma Program, Department of Adult Hematology & Stem Cell Transplantation, King Fahad Specialist Hospital, ⁴Department of Haematology, Nicosia General Hospital, ⁵Rabin Medical Center, PetachTikva, Tel Aviv University, ⁶Hematology Department, Koç University, School of Medicine, ⁷Department of Haematology, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Ioannina, ⁸Third Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Sotiria Hospital, ⁹Department of Haematology, University of Crete, ¹⁰Department of Haematology, Theagenion Anticancer General Hospital, ¹¹Department of Haematology, Sismanoglion General Hospital, ¹²Department of Haematology, Democritus University of Thrace, ¹³Department of Therapeutics, National and Kapodistrian University of Athens, Alexandra Hospital, ¹⁴Bnai Zion Medical Center, ¹⁵Erciyes University, ¹⁶Soroka Medical Center, ¹⁷Hematology Division, Department of Internal Medicine, University of Patras, ¹⁸Shamir Medical Center, ¹⁹Shaare Zedek Medical Center, ²⁰Hygeia Hospital, ²¹Rambam Medical Center, ²²Department of Hematology, University Hospital, University of Thessaly, ²³Kocaeli University, ²⁴Cukurova University, ²⁵Second Propaedeutic Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon Hospital, ²⁶Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Saint Savvas Regional Cancer Hospital, ²⁷Marmara University, ²⁸Department of Hematology, Metaxa Cancer Hospital, ²⁹Hematology Department, General Hospital of Patras "Agios Andreas", ³⁰Department of Hematology, Metropolitan Hospital, ³¹Department of Hematology, Athens Navy Hospital, ³²Department of Haematology, Athens Medical Center, Psychikon Branch

Introduction and Purpose: CNSR is uncommon in PMLBCL. We aimed to evaluate its incidence and explore any prognostic associations with baseline characteristics.

Material and Methods: This is a multinational study of 596 PMLBCL patients treated with R-CHOP or DA-EPOCH-R in 2000-2022. The cumulative incidence of CNSR (CI-CNSR) was estimated considering the competing risks of death from any cause or prior systemic disease relapse/progression.

Results: Baseline characteristics are shown in Table 1. Only 17 patients (2.9%) received CNS prophylaxis [high-dose methotrexate (HD-MTX) 9, intrathecal MTX±other 7, both 1]. Kidney and/or adrenal involvement at diagnosis was highly correlated with advanced stage, ≥ 2 extranodal sites and high CNS-IPI ($p < 0.001$). With a 55-month median follow-up [interquartile range (IQR) 32-97 months], all 10 first CNSR events (9 isolated and 1 associated with systemic relapse) were recorded within 2 years of diagnosis [median time 7.5 months, IQR 6-8, range 5-13 months], for a 2-year CI-CNSR of 1.78% (95% CI 0.9-3.2%). Two of 10 CNSR cases had received CNS prophylaxis with HD-MTX. All CNSR were parenchymal and only 2/8 were successfully salvaged. Four patients with CNSR had kidney involvement (plus adrenal in 2/4). Kidney [subhazard ratio (SHR) 15.4, $p < 0.001$], adrenal (SHR 13.6, $p = 0.001$), any kidney or adrenal involvement (SHR 12.5, $p < 0.001$), and high CNS-IPI (4-6, SHR 13.0, $p < 0.001$) were associated with CNSR in univariate analysis. Significant associations were also observed with high IPI (2-5; SHR 6.3, $p = 0.009$), advanced stage (III/IV; SHR 5.5, $p = 0.007$), impaired performance status (≥ 2 ; SHR 6.6, $p = 0.005$), and ≥ 2 extranodal sites (SHR 5.4, $p = 0.009$), but not with chemotherapy (R-CHOP or DA-EPOCH-R), CNS prophylactic therapy or other demographic characteristics. Consequently, CNSR is rare in PMLBCL and appears to be primarily associated with kidney and/or adrenal involvement. Updated results with > 30 more patients and one more CNS relapse will be presented at the Meeting.

Table 1.

Characteristic	Distribution
Age	median 32, range 16-85
Female	64%
LDH $> u_{ln}$	83%
PS ≥ 2	17%
Stage III/IV	16%
Extranodal -Bulky: 2/1/0 factors	27%/45%/29%
Extranodal - LDH $\geq 2x$: 2/1/0 factors	13%/37%/ 50%
IPI ≥ 2	29%
CNS IPI 4-6	6%
Extranodal sites ≥ 2	11%
Pleuritis	31%
Pericarditis	27%
Anyserositis	43%
Kidney involvement	4.2%
Adrenal involvement	2.4%
Kidney and/or adrenal involvement	5.4%
R-CHOP/DA-EPOCH-R	59% / 41%



004

REAL-LIFE EXPERIENCE WITH RITUXIMAB-DOSE-ADJUSTED EPOCH (R-da-EPOCH) IN PRIMARY MEDIASTINAL LARGE B-CELL LYMPHOMA (PMLBCL): A MULTINATIONAL ANALYSIS OF 274 PATIENTS

Vassilakopoulos T.¹, Ferhanoglu B.², Horowitz N.³, Mellios Z.⁴, Kaynar L.⁵, Zektser M.⁶, Symeonidis A.⁷, Piperidou A.¹, Giotas A.⁸, Agathocleous A.⁹, Kalpadakis C.¹⁰, Akay O.¹¹, Atalar S.¹¹, Katodritou E.¹², Leonidopoulou T.¹³, Papageorgiou S.¹⁴, Tadmor T.¹⁵, Gutwein O.¹⁶, Karakatsanis S.¹⁷, Ganzel C.¹⁸, Karianakis C.¹⁹, Isenberg G.²⁰, Gainaru G.¹⁹, Vrakidou E.¹⁹, Palassopoulou M.²¹, Ozgur M.²², Siakantaris M.¹, Paydas S.²³, Tsirigotis P.¹⁴, Tsirogianni M.²⁴, Hatzimichael E.²⁵, Tuglular T.²⁶, Chatzidimitriou C.¹, Megalakaki E.²⁷, Kanellias N.²⁸, Zikos P.²⁹, Koumariou A.³⁰, Gafter-Gvili A.³¹, Angelopoulou M.¹, Karmiris T.⁴, Gurion R.³¹

¹Department of Haematology and Bone Marrow Transplantation, National and Kapodistrian University of Athens, Laikon General Hospital, ²Hematology Department, Koç University, School of Medicine, ³Rambam Medical Center, ⁴Department of Haematology and Lymphoma, Evangelismos General Hospital, ⁵Erciyes University, ⁶Soroka Medical Center, ⁷Hematology Division, Department of Internal Medicine, ⁸MDH, ⁹Bank of Cyprus Oncology Center, ¹⁰Department of Hematology, University Hospital, University of Crete, ¹¹Department of Hematology, Koc University, ¹²Department of Hematology, Theagenion Anticancer General Hospital, ¹³Department of Hematology, Sismanoglion General Hospital, ¹⁴Second Propedeutic Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon General Hospital, ¹⁵Department of Hematology, Bnai Zion Medical Center, ¹⁶Hematology Department, Shamir Medical Center, ¹⁷Third Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Sotiria Hospital, ¹⁸Shaare Zedek Medical Center, ¹⁹Department of Hematology, Hygeia Hospital, ²⁰Hematology Institut, Rambam Medical Center, ²¹Department of Hematology, University Hospital, University of Thessaly, ²²Kocaeli University, ²³Cukurova University, ²⁴Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Saint Savvas Regional Cancer Hospital, ²⁵Department of Hematology, University of Ioannina, ²⁶Marmara University, ²⁷Department of Hematology, Metaxa Cancer Hospital, ²⁸Department of Therapeutics, National and Kapodistrian University of Athens, Alexandra Hospital, ²⁹Hematology Department, General Hospital of Patras "Agios Andreas", ³⁰Department of Hematology, Metropolitan Hospital, ³¹Department of Hematology, Rabin Medical Center

Introduction and Purpose: Real-life studies have shown satisfactory but less impressive results compared with the original R-da-EPOCH publication for PMLBCL. We aimed to assess the clinical outcomes after R-da-EPOCH, the use of RT and protocol compliance in a large, multinational real-life setting.

Material and Methods: 274 patients were enrolled from 18 Greek, Israeli, Turkish, Saudi, Cypriot and Maltese centers. Consolidative RT was given at the treating physician's discretion.

Results: The median age of the patients was 33 years (16-63), 62% were females, 38% had B-symptoms, 33% extranodal involvement (E or IV), 83% elevated LDH. RT was spared in



the overwhelming majority of responders. The 5-year Freedom From Progression(FFP) was 85%. Five patients developed therapy-related (t-)AML at 10.5-24 months from treatment initiation and one Hodgkin lymphoma. The 5-year overall survival (OS) was 91% with 20 disease-related deaths. Protocol violations were common (54% of 245 patients with available data), mainly consisting of insufficient dose escalation. Among 258 patients with available data, 60% reached level ≥ 3 and 30% ≥ 4 (73% and 44% among those with strict protocol adherence). The 5-year FFP was 89% vs 83% for patients with strict protocol adherence or not ($p=0.19$); 5-year OS was not also different (91% vs 92%, $p=0.74$). FFP and OS did not differ according to the highest level reached. A more detailed analysis of outcome according to the degree of protocol violations is currently ongoing. Patients with both risk factors according to the prognostic systems including any extranodal involvement and highly elevated LDH ($\geq 2x$) or bulk had inferior outcomes but still better than those achieved by R-CHOP. This is the largest real-life study reported so far for R-da-EPOCH, where FFP appeared somewhat but not impressively better than the expected with R-CHOP with safe omission of RT. A final analysis on 290-300 patients will be presented at the Meeting.

O05

PENTAVALENT-SPECIFIC T-CELLS POST HAPLO-IDENTICAL TRANSPLANTATION FOR THE TREATMENT OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS

Papadopoulou A.¹, Bousiou Z.¹, Kyriakou I.¹, Karavalakis G.¹, Pantazi C.^{1,2,3}, Liga M.⁴, Vallianou I.¹, Giannaki M.¹, Koukoulis K.¹, Zotou E.^{1,2}, Batsis I.¹, Vardi A.¹, Papalexandri A.¹, Kika F.¹, Spyridonidis A.⁴, Sakellari I.¹, Yannaki E.^{1,5}

¹Hematology Department - Hematopoietic Cell Transplantation Unit - Gene and Cell Therapy Center, G. Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece, ²Department of Genetics, Development and Molecular Biology, School of Biology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece ³Institute of Applied Biosciences (INAB), Centre for Research and Technology Hellas (CERTH), ⁴University General Hospital of Patras, Greece, ⁵Department of Medicine, University of Washington, USA

Introduction-purpose: Adoptive transfer of pathogen-specific T cells (pSTs) constitutes an appealing treatment of opportunistic infections after allogeneic transplantation. We present the primary results of a pht/II study, evaluating the safety and efficacy of donor-derived pentavalent-specific T cells (penta-STs) simultaneously targeting cytomegalovirus-CMV, Epstein Barr virus-EBV, BK virus-BKV, adenovirus-AdV and *Aspergillus fumigatus*-AF (EudraCT2020-004725-23).

Methods: Penta-STs were generated after pulsing blood mononuclear cells from immunocompetent donors with viral±AF peptides and a 10-day culture. The specificity of pSTs and the circulating specific T-cells were assessed by Elispot. Penta-STs were infused at $2 \times 10^7/m^2/dose$ in haplo-transplanted (with post-transplant cyclophosphamide) patients developing an infection from the targeted pathogens and receiving no or $<0.5mg/kg$ methylprednisolone.

Results: So far, 11 GMP-grade products have been generated, comprising of $CD4^+$ ($59 \pm 6\%$) and $CD8^+$ cells ($34 \pm 6\%$) expressing central ($52 \pm 7\%$) and effector memory markers ($32 \pm 8\%$). All penta-STs presented activity against EBV [1023 ± 210 spot forming cells (SFC)/ 2×10^5], AdV (1243 ± 195 SFC/ 2×10^5), and BKV (476 ± 103 SFC/ 2×10^5), and 9/11 against CMV (912 ± 241 SFC/ 2×10^5) or AF (151 ± 41 SFC/ 2×10^5). To date, 6 patients received penta-STs for single (EBV:2, CMV:1, BKV:1), double (CMV+EBV:1) and triple viral infection (CMV+EBV+BKV:1). Penta-ST infusion was safe and resulted in 9/10 complete and 1/10 partial responses (CMV:3, BKV:3, EBV:4, including EBV diseases:2). Importantly, 2/10 infections (EBV, BKV) resolved without additional drug therapy and a patient with EBV-PTLD required only a short course of anti-CD20 treatment due to rapid/complete resolution of lymphadenopathy post-infusion. At 5.5 months (3-12) post infusion, only 2 patients reactivated viruses other than those they had received the cells for; CMV and EBV were reactivated in a patient whose product was CMV seronegative donor-derived and another one with poor in vivo expansion of EBV-specific T cells who received a 2nd infusion, respectively.

Conclusions: Our data show that pST therapy is feasible and safe for patients at high risk for opportunistic infections after allogeneic transplantation, potentially minimizing the need for drug therapy and preventing reactivations.

Funding: Transcell-T2EΔK-02437



006

IN VIVO BASE EDITING TO INDUCE A -113A>G HPFH MUTATION RESULTS IN EFFICIENT HBF REACTIVATION IN HUMANIZED MOUSE MODELS OF B-HEMOGLOBINOPATHIES

Paschoudi K.^{1,3}, Li C.², Giannaki M.³, Georgakopoulou A.², Christophi P.³, Piperidou C.^{1,3}, Papadopoulou A.³, Vlachaki E.⁴, Sakellari I.⁵, Psatha N.¹, Lieber A.², Yannaki E.^{2,3}

¹School of Biology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece, ²University of Washington, USA, ³Gene and Cell Therapy Center, Hematology Department, G. Papanikolaou General Hospital, Thessaloniki, Greece, ⁴Hematological Laboratory, Second Department of Internal Medicine, Faculty of Health Sciences, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokraton General Hospital, Greece, ⁵Hematology Department, G. Papanikolaou General Hospital, Thessaloniki, Greece

Introduction and Purpose. Genome editing approaches have led to new therapeutic opportunities for gene therapy of beta-hemoglobinopathies. Most of these strategies involve nucleases inducing double-strand DNA breaks (DSBs), which may cause critical side-effects. In contrast, base editors (BE) efficiently install precise nucleotide substitutions, without creating DSBs. Here, we used a non-integrating, tropic to human hematopoietic stem cells (HSCs) via CD46, HDAd5/35++ vector, expressing a highly efficient adenine BE (ABE8e) to install a -113A>G HPFH mutation in CD34⁺ HSCs from β -thalassemia and SCD patients ex vivo and in vivo in a humanized mouse. To further expand the transduced cells, our vector contained an *mgmt*^{P140K} gene allowing for enrichment in edited cells after O⁶BG/BCNU treatment.

Materials and Methods. Following 48-hour transduction, and (\pm)O⁶BG&BCNU treatment, patient CD34⁺ cells were seeded in erythroid differentiation (ED) medium. The editing rate was evaluated by NGS and the γ -globin expression by FCM. Next, we generated xenotransplantation mouse models by transplanting NBSGW mice with CD34⁺ cells from either thalassemic or SCD donors to establish human, disease-associated hematopoiesis. Six weeks post transplantation, HSPCs from the chimeric bone marrow (bm) were successfully mobilized to the periphery by G-CSF&Plerixafor and the mice were intravenously injected with HDAd-ABE. Six days later, one course of in vivo selection with (\pm)O⁶BG/BCNU was administered and the mice were sacrificed three months post in vivo transduction.

Results. The -113A>G conversion rates reached ~60% after in vitro selection resulted in significantly higher percentage HbF⁺ cells in enucleated cells over the untransduced (%HbF⁺/NucRed cells Thal:60%, SCD:85%) and improved erythropoiesis and disease characteristics. The in vivo transduction with HDAd-ABE8e/selection with O⁶BG-BCNU didn't negatively affect human HSCs engraftment reaching up to 60% hCD45⁺ cells in the thalassemic humanized model. The in vivo transduction resulted in increased rates of HbF⁺ cells within the hGlyA⁺ cell population of the chimeric bm post in vivo transduction (up to 43%), being further increased post in vivo selection (up to 60%).



007

ADMINISTRATION OF OBINUTUZUMAB, AND NOT RITUXIMAB, DURING INDUCTION AND MAINTENANCE FOR FOLLICULAR LYMPHOMA INCREASES THE LIKELIHOOD OF DEVELOPING DELAYED NEUTROPENIA

Ringelstein-Harlev S.¹, Fadaos N.², Azoulay T.³, Leiba R.⁴, Sharon-Horesh N.¹, Inbar T.¹, Horowitz N.A.^{1,2}, Tzoran I.^{1,2}, Lavi N.^{1,2}, Dann E. J.^{1,2}, Zuckerman T.^{1,2}

¹Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel, ²The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel, ³Hematology Laboratory, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel, ⁴Department of Statistics, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel

The results of the PRIMA trial published a decade ago, substantiated the benefit of maintenance therapy with anti-CD20 monoclonal antibodies (MoAb), following chemotherapeutic induction, for prolongation of the progression-free survival (PFS) of patients with high-tumor-burden follicular lymphoma (FL). Rituximab-associated delayed neutropenia, defined as an event occurring after recovery of cytopenias related to the chemotherapy backbone, has been reported in lymphoma patients, with the prevalence varying between 8-27%. Several mechanisms have been implicated in its pathogenesis, mainly related to B-cell recovery, such as a disrupted stromal-derived factor-1 gradient and the generation of anti-neutrophil antibodies. The available data associated with anti-CD20 MoAb-mediated delayed neutropenia during the prolonged (2-year) maintenance treatment in FL are limited, and the consequences of its occurrence remain unclear. The aims of this study were to assess the prevalence of neutropenia and risk factors for its development in FL patients during maintenance therapy as well as to evaluate its severity and impact on decisions regarding modification of the original treatment protocol.

In this retrospective study, clinical data were retrieved from electronic medical records of FL patients treated at the Rambam Health Care Campus between 2006 (when maintenance therapy was first applied) and 2021.

Continuous variables were statistically processed using the Mann Whitney U test and categorical variables - using Fisher exact tests. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. During the study period, a total of 305 patients treated for high-tumor-burden FL were identified in the institutional database; 164 of these patients (53.8%) also received maintenance therapy with anti-CD20 MoAb (rituximab or obinutuzumab). Data on 157/164 patients were included in the final analysis after the exclusion of 7 patients due to their concomitant autoimmune disease. During maintenance therapy, 37/157 (23.6%) patients developed delayed neutropenia, with 4/37 (11%) of them experiencing at least one recurrent event. This relatively high percentage of delayed events is comparable only to that observed in a study which evaluated heavily pretreated lymphoma patients (Cattaneo C et al. Leuk Lymphoma, 2006), exposed to highly myelotoxic regimens or fludarabine and did not include a maintenance phase. Median time from the start of

maintenance to the first neutropenic episode in the current study was 5 (range 1.5-12) months and the majority of these events were of high grade (III and IV in 24% and 38% of patients, respectively). Despite the fact that 15/37 (40%) patients who developed this complication were hospitalized with neutropenic fever, the occurrence of neutropenia led to early discontinuation of maintenance treatment solely in 14% of the cohort and had no effect on PFS, measured at a median follow-up of 91.5 months. Univariate and multivariate analyses identified the use of the obinutuzumab/bendamustine (O/B) combination for induction therapy, or maintenance with obinutuzumab (O) as the only risk factors of delayed neutropenia development in patients on maintenance therapy (odds ratios in case of O/B induction followed by O maintenance: 4.433 [95%CI=1.387-14.17, p=0.012]; in case of O maintenance: 3.048 [95%CI=1.207-7.697, p=0.018]). All other laboratory and clinical factors examined did not impact late neutropenia occurrence (Table 1).

The current study demonstrates that the administration of obinutuzumab both as part of induction with bendamustine and as maintenance therapy increases the likelihood of developing anti-CD20 MoAb-induced delayed neutropenia, suggesting that pharmacokinetic differences between type I and type II MoAb are partly responsible for this effect. Moreover, the findings regarding the prevalence of neutropenia and time to its first episode in this study cohort do not support the involvement of processes related to B-cell recovery in the pathogenesis of this complication during maintenance treatment, and warrant investigation of alternative mechanisms. The risk factors for delayed neutropenia in FL patients on maintenance therapy, identified in this study, should be considered in the treatment paradigm for older frail patients who are more prone to complications of neutropenic fever.

Table 1

	Patients without neutropenia; n=120	Patients with neutropenia; n=37	P value
Age	58.9±12.8	59.7±13.9	0.74
Gender, male	57 (47.5%)	17 (46 %)	1.00
Metabolic syndrome	67 (56%)	17 (46%)	0.35
Heart disease	25 (21%)	6 (16%)	0.64
Smoking	26 (22%)	3 (8%)	0.088
Other malignancy	26 (22%)	9 (24%)	0.82
Stage of disease			0.78
1	2 (2%)	1 (3%)	
2	22 (19%)	5 (13.5%)	
3	39 (33%)	15 (40.5%)	
4	55 (47%)	16 (73%)	

Lymphoma BM involvement by flow cytometry	33 (28%)	11 (30%)	0.84
Lymphoma BM involvement per biopsy	41 (37%)	16 (43%)	0.56
Median T-NK cell percentage [25-75] at staging	5 [3-9.75]	7 [3.75-12.5]	0.06
Median NK cell percentage [25-75] at staging	12 [6-20]	14 [9.5-22.25]	0.18
Lines of therapy prior to maintenance			0.42
1 (128 patients)	96 (75%)	32 (25.0%)	
2 (21 patients)	18 (85.7%)	3 (14.3%)	
3 (5 patients)	3 (60%)	2 (40%)	
4 (3 patients)	3 (100%)	0	
Type of therapy prior to maintenance			
Rituximab single agent	5 (4.2%)	2 (5.4%)	0.67
CHOP	1 (0.8%)	2 (5.4%)	0.14
CHOP+ Rituximab	58 (48%)	15 (40.5%)	0.45
Bendamustine	6 (5.0%)	2 (5.4%)	1.00
CHOP+Obinutuzumab	5 (4.2%)	3 (8.1%)	0.39
Bendamustine+Obinutuzumab	6 (5.0%)	7 (18.9%)	0.014
Bendamustine+Rituximab	7 (5.8%)	1 (2.7%)	0.68
CVP+Obinutuzumab	2 (1.7%)	0	1.00
CVP+ Rituximab	17 (14.2%)	2 (5.4%)	0.25
DVIP+Rituximab	2 (1.7%)	0	na
Chlorambucil+Rituximab	6 (5.0%)	0	0.33
FCR	2 (1.7%)	3 (8.1%)	0.086
ESHAP	2 (1.7%)	0	1.00
Radiotherapy	1 (0.8%)	0	na
Type of maintenance			0.03
Obinutuzumab (n=23 patients)	13 (11%)	10 (27%)	
Rituximab (n=134 patients)	107 (89%)	27 (73%)	
Disease status before maintenance initiation			0.43
Complete remission	86.5%	81.1%	
Partial remission	13.5%	18.9%	
ANC before maintenance initiation (X10 ³ /μl)	3.78±1.67	3.25±1.46	0.086
Time on maintenance at data cutoff (years)	1.72±0.80	1.59±0.63	0.38

ANC=absolute neutrophil count, BM=bone marrow, NK=natural killer



008

IMPLEMENTATION OF ANALGESIA PROTOCOL BEFORE PERFORMING BONE MARROW BIOPSY

Arvanitou E.¹, Drossou A.², Giannoulia P.¹, Kotoula V.², Kyriakidis G.¹, Oikonomopoulos P.¹, Poupalou A.³, Sioni1 A.¹, Tsirogianni1 M.¹, **Pouli A.**

¹*Haematology Department*, ²*Day Clinic*, ³*Anesthesiology Department*, "St. Savvas" *General Oncology Hospital, Athens, Greece*

Aim: Performing bone marrow biopsy using only local anesthetic is usually not sufficient to relieve patients from pain and intense discomfort. Aiming at an effective patient-centered care, in collaboration with the Anesthesiology Department, we decided to implement an enhanced analgesic protocol after informed patient consent.

Patients and Methods: From 25/11/2021 to 30/06/2022, 98 patients underwent bone marrow biopsy in the Day Clinic of our Hospital. At first the nurse interviewed the patient to obtain medical history and recorded vital signs (blood pressure, heart rate, temperature, and oxygen saturation). Lorazepam tabl 1mg and Paracetamol tabl 1gr were administered one hour before the procedure. Just before the procedure, 1/2 amp Pethidine was administered subcutaneously and an IV catheter was placed. Bone marrow biopsy was then performed according to standard procedures and the patient remained in supine position for one hour. During this period of time, he was encouraged to fill out a questionnaire to assess the pain caused by the procedure, based on a 10-point scale as following: 0 grade absence of pain, 1-2 mild pain does not affect any activity, 3-4 light pain that affects some of the usual physical activities, 5-6 moderate pain does not affect reading a book or talking on the phone, 7-8 severe pain affects these activities and finally 9-10 unbearable pain. After the procedure the patient was strongly advised to avoid driving or any other activity that requires attention for a short period of time.

Results: The enhanced analgesia protocol was applied to 30 patients (group A). In 19 patients it was estimated that the administration of pethidine was not needed (group B). At the same period in 49 patients only local anesthesia was applied (group C). 28 patients of group C (57%) presented pain of scale 3-4 in contrast to 4 patients of group B (21%) and 8 patients of group A (27%). 13 patients in group C (27%) complained about pain of scale 5-6 in contrast to 3 patients in group B (16%) and 3 patients in group A (10%). Unbearable pain was reported by 8 patients (16%) of group C and only one patient from group A (the data shown in the table). One patient experienced a syncopal episode and needed oxygen ventilation and immediate use of Naloxone.

Conclusions: *Although no statistical test was applied to confirm the differences*, it appears that the implementation of the enhanced analgesia protocol before performing bone



marrow biopsy reduced the pain caused by the procedure without remarkable side effects. The patients were able to undergo the biopsy with great comfort. This protocol is easy and safe to apply and is now a routine approach in our center.

Assessing analgesia based on a 10-point scale after bone marrow biopsy (N=98 patients)			
10-point scale	Enhanced Analgesic Protocol (Group A - 30 patients)	Enhanced Analgesic Protocol without Pethidine (Group B - 19 patients)	Analgesia only with local anesthesia (Group C - 49 patients)
0	8	4	0
1-2	10	8	0
3-4	8	4	28
5-6	3	3	13
7-10	1	0	8



E-POSTERS

P01

NPM1 MUTATION: A GOOD PROGNOSTIC MOLECULAR MARKER AML?

Lalayanni C., **Gkousiaris D.**, Papalexandri A., Papathanasiou M., Syrigou A., Varelas C., Dolgyras P., Sourri S., Karypidis S., Iskas M., Marvaki A., Dimosthenous C., Dimou-Mpesikli S., Athanasiadou A., Sakellari I.
General Hospital of Thessaloniki G. Papanikolaou, Greece

Introduction and Purpose: AMLNPM+ without FLT3-ITD mutation is regarded low-risk (ELN-2022). However, relapses are common. Aim of the study: to assess the prognostic value of NPM1 mutation in clinical practice.

Material and Methods: 163 AML patients intensively treated, aged 53(17-72) years were screened for FLT3-ITD and NPM1 mutations (intermediate cytogenetics, 133/163 normal karyotype). 78 patients were NPM1+, and 25/78(32%) were NPM1+/FLT3-ITD+, while 85 patients were NPM1neg (14% FLT3-ITD).

Results: No significant difference was found between NPM1+ and NPM1neg patients in CR, relapse and overall survival. Specifically in the NPM1(+)/FLT3-ITD(-) group (53 patients) high CR rates were observed (96.2%). Relapse was 33.3% (3 relapses were NPM1neg). No significant difference was found in outcome between NPM1+ and NPM1- patients, with no FLT3-ITD (5-year OS 55% versus 46.7% respectively, $p=0.8$ and 5-year DFS 48% both groups), Double positive patients had worse outcome (5-year OS, DFS for NPM1+/FLT3-ITD+ 32.7% and 40.8%). Allo-HCT in CR1 ($n=26/78$) had a positive influence in NPM1+ patients (with or without FLT3-ITD): 5-year OS 68.4% versus 45% without HCT, $p=0.038$. When comparing the NPM1+/FLT3-ITD- group to 58 patients with good prognosis cytogenetics (CBF AML), we found similar relapse rates (33.3% versus 34% respectively) and DFS (5-year DFS 48% versus 54.8% respectively, $p=0.1$), however there was significant difference in survival (5-year OS 55% versus 67.9% for CBF AML, $p=0.025$). In conclusion, in this cohort of intermediate cytogenetics patients, we found that NPM1+ patients had similar outcome as NPM1- patients, while concurrent FLT3-ITD expression worsened the outcome. Prognostically, NPM1+ patients were closer to the intermediate risk group, rather than the low risk group (CBF AML). Earlier HCT based on MRD (quantitative PCR-NPM1) and concurrent mutations (NGS), which are already in use in recent years, is expected to improve the outcome in NPM1+ patients.

P02

THE ANTIOXIDANT PROPERTIES OF STEM CELL DERIVED MICROPARTICLES IN HEMOPOIETIC CELLS

Kaiopoulos G.², **Xagorari A.**¹, Papaioannou D.¹, Sakellari I.¹, Touraki M.², Sotiropoulos D.¹

¹Public Cord Blood Bank of Thessaloniki, Haematology Unit, G. Papanikolaou, ²Department of Genetics, Development and Molecular Biology, School of Biology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Microparticles are small membrane vesicles released from different cell types upon activation or oxidative stress. Oxidative stress occurs as a result of prooxidant-antioxidant imbalance. Antioxidant enzymes like superoxide dismutase (SOD) and catalase protect the cells from the oxidative stress. The SOD activity was increased in leukemic patients. The present study aims to investigate a possible correlation between oxidative stress and hematopoietic stem cell derived microparticles in acute promyelocytic leukemia cell line HL-60 and mononuclear cells from umbilical cord blood. Specifically the enzymes which participate in hydrogen peroxide pathway, SOD and catalase have been studied. The source of mononuclear cells (MNC) as well as CD34⁺microparticles was the umbilical cord blood. MNC were isolated with density gradient centrifugation and CD34+MPs were isolated from the plasma of UCBs using immunomagnetic separation technique. Cells and CD34+MPs were then co-incubated for 24 and 48 hours. The SOD activity was measured using spectrophotometry and the catalase expression using Proteome Profiler™ Array Human Apoptosis Array Kit. The SOD activity was increased by CD34+MPs in HL-60 leukemic cells (48,85 and 38,44% respectively) and in MNCs (36,12% and 56,44%) after incubation for 24 and 48 hours compared to control. Protein analysis showed that the CD34+MPs induced the expression of the catalase only in HL60 cells after 3 days incubation. In conclusion CD34+MPs induced the activity of SOD and the expression of catalase participating in an antioxidant mechanism.



P03

TOLERANCE AND TOXICITY OF MIDOSTAURIN IN COMBINATION WITH INTENSIVE CHEMOTHERAPY FOR ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML)

Lalagianni C.¹, **Papchianou E.**¹, Papathanasiou M.¹, Gousiaris D.¹, Sourri S.¹, Karipidis S.¹, Papalexandri A.¹, Mpesikli-Dimou S.¹, Dolgyras P.¹, Marvaki A.¹, Sirigou A.¹, Kanava V.¹, Papaioannou G.¹, Sakellari I.¹

¹Hematology Department-BMT Unit, G. Papanikolaou General Hospital, Thessaloniki, Greece

Introduction and purpose: Mutations of the FLT3 gene are reported in 1/3 of the adults with AML, and are associated with poor prognosis. Point mutations FLT3-TKD and FLT3-ITD are targets for target-specific therapies (inhibitors). Midostaurin, a type I inhibitor, administered during chemotherapy/ maintenance increases overall survival (RATIFY study) with low hematological, gastrointestinal and cardiovascular toxicity.

Methods and materials: We studied the tolerance and toxicity of midostaurin in 18 AML FLT3+ patients with median age 52 (23-66) years. 11/18 had FLT3-ITD mutation, 7/13 had FLT3-TKD mutation and in 12/18 patients there was also NPM1 mutation. Patients received midostaurin (50mg x2) on days 8-15 of treatment. Altogether, 60 cycles of midostaurin were given with chemotherapy. 5/18 patients also received maintenance therapy for 6 (3-12) months. 16/18 patients achieved complete remission (89%), 1 died prematurely and 1 had refractory disease. Six patients relapsed (37.5%) and 4/6 underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation while 4 patients received a second FLT3 inhibitor. Eventually, 12/18 (66.6%) patients are alive and in remission.

Results: Cytopenias grade 3,4 were reported as a result of chemotherapy. The most common adverse event was gastrointestinal toxicity (12/18): hepatotoxicity grade 1-2, diarrhea grade 1-2 in 28/60 cycles and grade 3 in 3 cycles, nausea grade 1-2 in 26/60 cycles. ECG was conducted twice per week. Cardiovascular toxicity included QTc prolongation grade 1 (4 times) and other events grade 2 (2 patients) causing treatment discontinuation. Rush was reported in 2 patients (grade 1). During the maintenance period adverse events were less often (<10%). Interstitial lung disease was reported in one patient after the maintenance phase. In conclusion, midostaurin in combination with chemotherapy is well tolerated with mainly gastrointestinal toxicity. Nevertheless, clinicians must be informed and alerted for less common but possibly severe complications of the treatment.

P04

SIGNIFICANCE OF CO-MUTATIONS WITH NGS SCREENING IN NPM1+ AML

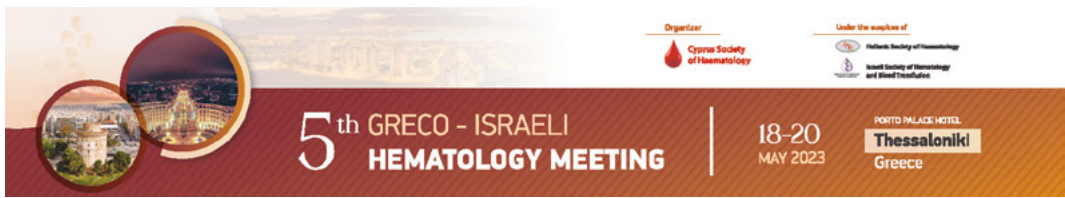
Varelas C., Dolgyras P., Paphianou E., Touloumenidou T., Koutra M., Konstantinidou G., Vachtsetzi L., Marvaki A., Papathanasiou M., Salvaras G., Sirigou A., Papaioannou G., Lalagianni C., Papalexandri A., Sakellari I.

Hematology Department-BMT Unit, G. Papanikolaou General Hospital, Thessaloniki, Greece

Introduction and purpose: Acute myeloid leukemia (AML) with mutated NPM1 is characterized by heterogeneity in terms of prognosis. FLT3-ITD concurrence defines intermediate risk. We studied the gene profile of AML NPM1+ patients using NGS techniques and explored its prognostic role.

Methods and materials: Following DNA isolation, NPM1 mutations were detected using fragment analysis. FLT3-ITD and FLT3-TKD were detected with commercial assays. The NGS panel involved 30 genes associated with myeloid malignancies. Analysis was performed in the Illumina platform. We reported variants classified as pathogenic or potentially pathogenic, met the criterion of x500 reads and frequency greater than 5%.

Results: We studied 21 AML NPM1+ patients, aged 50 (26-71) years, diagnosed between 2018-2022. Nineteen patients received intensive chemotherapy and two hypomethylating agents +/- venetoclax (cycles 8-9). All but 1 [del9(q22q34)], had normal karyotypes. FLT3-ITD mutations were detected in 5. The most frequent co-mutations were DNMT3A (14/21), NRAS (8/21), and IDH1/2 (6/21). Coexistence of 2 or more co-variants (other FLT3) was found in 13/21 patients. Eleven out of 25 patients relapsed. Median RFS was 18.3 months, and OS 35.4. FLT3-ITD and DNMT3A co-mutations adversely impacted RFS and OS (HR 1.9, 95%CI: 0.48-7.4, HR 1.31, 95%CI: 0.3-5.69 for NPM1+/FLT3-ITD+ respectively and HR 1.12, 95%CI: 0.11-11.38, HR 2.52, 95%CI: 0.29-21.2 for NPM1+/DNMT3A+ respectively, p=ns). On the contrary, NRAS mutations were associated with better prognosis (RFS:HR 0.27, 95%CI: 0.034-2.29, OS: HR 0.27, 95%CI: 0.34-1.69 for NPM1+/NRAS+, respectively). The triple mutation pattern of NPM1+/DNMT3A+/ FLT3-ITD+ showed a trend for lower RFS and OS (HR 1.9, 95%CI: 0.48-7.4, HR 1.31, 95%CI: 0.3-5.69, respectively, p=ns). NGS techniques in AML NPM1+ patients detect concurrent mutations with potential prognostic significance and can contribute to daily clinical practice. These techniques must be carried out in patients diagnosed with AML who will receive treatment and only in specialized and accredited centers.



P05

MIDOSTAURIN CARDIOTOXICITY: A REPORT OF 2 CASES

Dimou-Mpesikli S.¹, Kyriakou I.¹, Paphianou E.¹, Dolgyras P.¹, Papathanasiou M.¹, Bountoura S.¹, Marvaki A.¹, Zarifis I.², Lalagianni C.¹, Sakellari I.¹

¹Hematology Department-BMT Unit, G. Papanikolaou General Hospital, Thessaloniki, Greece,

²Cardiology Department, Papanikolaou General Hospital, Thessaloniki, Greece

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogenous disease with challenging treatment options. FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT3) mutation is a poor prognostic marker. Midostaurin, a multikinase inhibitor approved for the treatment of FLT3 positive AML in combination with standard chemotherapy has been reported as a well-tolerated medication. Although, authors of RATIFY trial proposed a dose adjustment or even discontinuation of Midostaurin in cases of QTc interval prolongation. In this report we aimed to present two cases of patients with FLT3 TKD positive AML who developed cardiotoxicity possibly related with midostaurin.

Case 1. A 23-year-old female patient diagnosed with AML, FLT3-TKD mutated and double-mutated CEBPA genotype (favorable risk, according to 2017 ELN). The patient was treated with induction chemotherapy (7+3 regimen) and midostaurin. On day 17 of the second cycle of chemotherapy and midostaurin, she complaint about cardiac palpitation. The electrocardiogram revealed sinus tachycardia. Decreased ejection fraction~40% and generalized hypokinesia were found by US. Midostaurin was discontinued and bisoprolol was initiated while midostaurin was not added to the following regimens.

Case 2. A 47-year-old male patient was diagnosed with AML, NPM1 and FLT3-TKD mutations (favorable risk, according to 2017 ELN). The patient was treated with induction chemotherapy (7+3 regimen) and midostaurin. On day 12, he felt chest discomfort with abnormal ECG findings. Midostaurin was discontinued for three days. On day 14 of the second cycle of chemotherapy and midostaurin, flattening T waves were detected and myocardial enzymes were increased. Midostaurin was permanently discontinued with full recovery. In this report we presented two cases of patients with FLT3 TKD positive AML who developed cardiotoxicity possibly related with midostaurin. Further investigation is needed to confirm the cardiac adverse events of Rydapt and clarify the pathophysiology of them.

P06

LIPOPOLYSACCHARIDE EFFECT ON CORD BLOOD MONONUCLEAR CELLS AND HL60

Nasiadis A.², Xagorari A.¹, Sianidou K.¹, Sakellari I.¹, Chlichlia K.², Sotiropoulos D.¹

¹Public Cord Blood Bank of Thessaloniki, Haematology Department-BMT Unit, G. Papanikolaou Hospital, ²Department of Molecular Biology and Genetics, Democritus University of Thrace

Cord blood is a source of multipotent hematopoietic stem cells like peripheral blood and their use focuses specifically in hemopoietic stem cell transplantation. Umbilical cord blood cell culture has been used for diagnosis of neonatal early-onset sepsis with high sensitivity. The lipopolysaccharide (LPS) may simulate sepsis in culture blood cells. LPS is an endotoxin, major component of Gram-negative bacteria outer membrane and through TLR4/MD2/CD14 complex induces proinflammatory cytokines, mainly in monocytes^[1]. Cord blood derived mononuclear cells (MNCs) has been used for research and therapeutic development^[2]. In parallel leukemic cell lines such as the promyelocytic HL60 are widely used in research as model of cell differentiation, proliferation and apoptosis^[3].

The aim of this research is to compare the sustainability of cord blood MNCs and HL60 cells after addition of LPS (*E. coli* 026 : B6 or *Salmonella typhimurium*), in various concentrations and incubation times. Cells were incubated in 6-well plates at 37°C, 5%CO₂. The viability was measured after 3, 6, 24 and 48h by Trypan Blue exclusion. Cord blood MNCs were isolated from fresh neonatal cord blood through ficoll-separation method and cultivated in IMDM, while HL60 in RPMI. Both media consisted of 10%fetal bovine serum (FBS) and 2%Pen-Strep. Experiments were performed in the presence and absence of FBS.

Results showed that *S. typhimurium* LPS induced a time-independent response of on MNCs at 1µg/ml. FBS addition has no effect on cell viability. The viability was reduced from 67,9±7,4% (3h) to 55,8±8,5% (6h) at concentration 5ng/µl of *S. typhimurium* LPS in MNCs. In similar conditions, sustainability of treated HL60 decreased by 4,5% and 2,9% from 3 to 24 hrs treatment with *E. coli* LPS treatment (200 ng/µl) in MNCs and HL60 respectively.

In conclusion, lipopolysaccharide affects the sustainability of cord blood derived mononuclear cells and HL60.

[1] Pimentel-Coelho, P. M., Rosado-de-Castro, P. H., Barbosa da Fonseca, L. M., & Mendez-Otero, R. (2012). Umbilical cord blood mononuclear cell transplantation for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatric Research*, 71(4-2), 464-473.

[2] Robert J. Henning et. al, Human Umbilical Cord Blood Mononuclear Cells for the Treatment of Acute Myocardial Infarction, *Cell Transplantation*, Vol. 13, pp. 729-739, 2004

[3] Collins, S., The HL-60 promyelocytic leukemia cell line: proliferation, differentiation, and cellular oncogene expression. *Blood*, 1987. 70(5): p. 1233-1244.



P07

HOW EXPERIENCE AND GROWTH FACTORS BETTER USAGE IMPROVE PBSCS COLLECTION OUTCOME

Karavalakis G., Spyridis N., Zdoupas G., Bouinta A., Batsis I., Panteliadou A., Demosthenous C., Paphianou E., Mallouri D., Karavasiliidou P., Papadopoulou D., Gounopoulos S., Sakellari I., Sotiropoulos D.

Hematology Department - HCT Unit, G. Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece

Introduction and Purpose: The use of peripheral blood stem cells (PBSC) has been established as the gold standard procedure for both autologous and allogeneic transplantation with few medical exceptions. In order to improve the existing techniques, systematic recording is required. The aim of the current study was to gather, analyze and evaluate results of PBSC mobilizations and collections from our center.

Material and Methods: The study is a single-center, retrospective study, conducted at a Hematology Department and HCT unit of a tertiary Hospital after approval from local Ethics Committee. Donors informed consents were obtained in accordance with the Declaration of Helsinki. Overall, 1052 individuals were included during the period 2013-2021, 638 male (60.6%) and 414 (39.4%) female with a median age of 42 years. 473 cases of them concerned healthy allograft donors divided to unrelated volunteers (20.72%) and haploidentical or siblings (79.28%). Out of total 602 autologous collections, 52.17% concerned patients with lymphomas and the rest with multiple myeloma. The standard mobilization regimen which was used in all cases was 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ GCSF (filgrastim) administered subcutaneously for 4-5 consecutive days. Leukapheresis was performed targeting of collecting a minimum of $5 \times 10^6/\text{kg}$ patient's weight CD34+ cells for allografts and $2 \times 10^6/\text{kg}$ patient's weight CD34+ cells for autologous transplants. COBE Spectra apheresis platform initially and Spectra Optia system later were used for PBSC harvesting.

Results: Collection timing was determined by monitoring CD34+ cells in healthy donor's or patient's blood from the 3rd day of growth factor administration. In case of poor mobilization on day 4, plerixafor was used in both autologous and allogeneic donors with equal success and scarce side effects including mainly bone pain, nausea, headache, and fatigue. Mean number of CD34+ cells in healthy donor's or patient's peripheral blood was $62.49 \times 10^6/\text{kg}$ in male and $49.61 \times 10^6/\text{kg}$ in female individuals without statistical difference according to different age groups or plerixafor's use. There were no statistical differences among hematocrit mean values or absolute mean values of CD34+ cells in both allogeneic and autologous transplants. The use of plerixafor didn't increase the absolute number of the collected CD34+ cells per transplant but allowed the possibility of successful collection in cases where the administration of GCSF alone would have failed. Total average collections per donor were 1.28 sessions for allo-transplants and 1.17 sessions for auto-transplants, with female donors/patients tended to require a second collection day. Overtime there was a characteristic and remarkable continued reduction of the required number of collections per person, a fact that reflects the staff's familiarity with the mobilization procedures and growth factors better usage.

P08

APLASTIC CRISIS IN A PATIENT WITH HBS-BETA THALASSEMIA AND SARS-COV-19 INFECTION

Bourantas L.

General Hospital Larnaca, Cyprus

Case presentation: A 67-year-old man with a history of HbS-beta0 thalassemia, was admitted to our hospital with dyspnoea, low oxygen saturation <90%, on room air, for 12 hours before admission, palpitations, and tachycardia for 3 days. He had been tested positive for Sars-Co-V-19(Covid-19) 7 days before admission, when he had cough and pharyngitis symptoms.

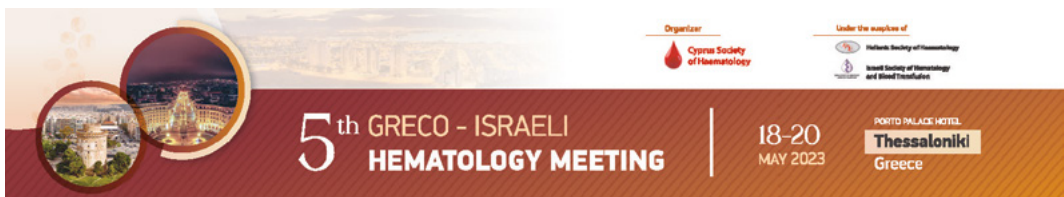
Patient was vaccinated with 2doses of Astra-Zeneca vaccines, February and May 2021, and one dose of Pfizer vaccine end of November 2021, two months prior his admission. His medical history included diabetes mellitus, hypertension and prostate hypertrophy. He did not suffer often severe veno-occlusive crises and had been for long-term on Hydroxycarbamide 1g daily. His other medication included Folic acid 5mg od, Glimepiride 4mg od, Sitagliptin 100mg od, Telmisartan 80mg; he had no drug allergies. On examination the vital signs showed blood pressure 140/80mmHg, pulses 100/min, temperature 36°C, Sat O₂ 98% on room air, with pO₂ 96.8mmHg, and lactates 1.1mmol/l. The GCS score was normal 15/15, full orientated. Bilateral crepitation sounds on both bases were noted, and the chest x-ray showed small shadowing of both bases.

The full blood count showed pancytopenia with WBC 1.69 x10⁹/lit, Neut 1.17 x10⁹/lit, Hb 85g/l, PLTs 66 x10⁹/lit; LDH was 642u/l, total and indirect bilirubin were normal, and CRP 53.8. D-dimers were high, 1025.7µg/l. The peripheral blood film confirmed pancytopenia, with very few circulating sickle cells.

Patient was admitted in the Covid Unit of our Hospital. Intravenous fluids, and antibiotics, Ceftriaxone and Azithromycin, were commenced, amongst with Enoxaparin 80mg BD s/c. One unit of packed red blood cells was transfused. Hydroxycarbamide was discontinued.

On day 2 of admission, patient was still stable haemodynamically, however there was further drop on blood cells with WBC 1.2 x10⁹/lit, Neut 0.89 x10⁹/lit, Hb 79g/l, with stable PLTs 67 x10⁹/lit. The reticulocytes were low, 0.027 x10⁶/µl. A further unit of red cells and a dose of GCSF 300mcg were administrated. Dexamethasone 6mg and Remdesivir 200mg STAT dose, were started. A CT of thorax showed bilateral lung changes, consistent with Covid infection, but no elements of pulmonary embolism or acute chest crisis.

On day 4, patient became hypoxic on nasal canula 2liters, with SatO₂ 89%, off oxygen, and tachycardic, heart rate 105/min; the arterial blood gas showed satO₂ 91.8%, with pO₂ 64.4mmHg, pCO₂ 25.8mmHg, pH 7.508, HCO₃ 20mmol/l. He was switched to high flow O₂ 50% on venturi mask, keeping satO₂ 94%. He was reporting tiredness and



dizziness, but no significant pains. There were still bilateral crepitations on both lung bases. A CT pulmonary angiography of chest showed again bilateral lower lung field changes, consistent with Covid 19 infection, but no evidence of pulmonary embolism, or acute chest syndrome.

On full blood count the WBC $8.27 \times 10^9/\text{lit}$ and Neut $6.56 \times 10^9/\text{lit}$ were normal, Hb was low 78g/l , with retic $0.030 \times 10^6/\mu\text{l}$, and PLTs were $78 \times 10^9/\text{lit}$. GCSF was discontinued, and another unit of packed red blood cells was administered. Ceftriaxone was switched to Meropenem.

Patient was transferred to Covid Unit of General Hospital of Nicosia, continued treatment with fluids, antibiotics, Dexamethasone and Remdesivir; he remained haemodynamically stable, and no red blood cell exchange was required. He completed 10 days of antibiotics and was discharged from Hospital in stable condition. His full blood count cells were gradually recovered, with neutrophils and platelets to normal levels, and Hb 115g/l , back to his baseline, with high reticulocytes; Hydroxycarbamide was restarted.

Further investigation showed negative serology for HIV, HBV, HCV, as well as negative IgM for EBV, CMV, VZV and Parvovirus B19; however, no DNA PCR for Parvovirus B19 was tested, which cannot exclude completely the possibility of this infection. The urine antigen for Legionella and Streptococcus pneumonia, and serum antibodies for Rickettsia typhi, Rickettsia Coroni and Salmonella typhi were all negative.

Interestingly, a few months after this episode, patient started experiencing joint pains; after Rheumatology review, he was found positive on ANA and ds-DNA anti-bodies and was started on Hydroxychloroquine.

Patient received a fourth dose of Covid vaccine, Moderna, mid-January 2023, and remains in stable condition.

Discussion: Since the beginning of Sars-CoV-19 pandemic, there are numerous reports of haematological complications of the virus, including neutropenia, lymphopenia, thrombocytopenia, haemolytic anemia, including micro-angiopathic haemolytic anemia and, in rare cases, pancytopenia and aplastic anemia, in haematological and non-haematological patients (1).

Furthermore, the vaccines against Sars-CoV-19 have been rarely reported to be involved in pancytopenia and aplastic anemia, with usually easy and quick recovery of full blood count after management (2,3,4).

Patients' laboratory findings of pancytopenia and low reticulocyte count were consistent with aplastic crisis. Aplastic crisis is usually caused by Parvovirus 19 in sickle cell patients, but also other viruses, HIV, HBV, HCV and EBV, Streptococcal infection as well as medications, such as Hydroxycarbamide. The aplastic crisis related to Parvovirus 19 is usually self-limited within 7-10 days (5).

Since patient had been on Hydroxycarbamide for several years, and all results for other

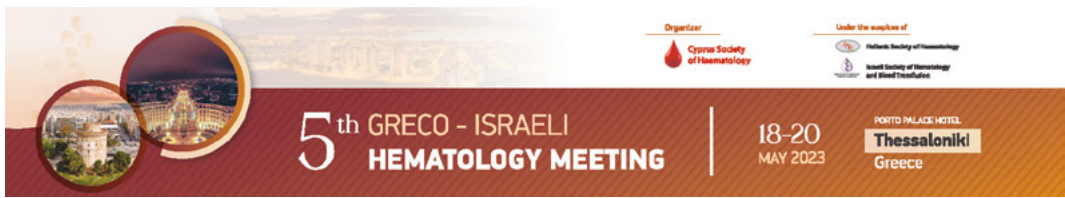


potential microbial causes were negative, we suggest that patient's laboratory findings of pancytopenia with low reticulocyte counts, were most likely related to the Sars-CoV-19 infection.

Patients' counts and reticulocytes were recovered within a few days and Sars-Cov-19 infection was well controlled with red cell transfusions, GCSF, Dexamethasone, Remdesivir and antibiotics, without need to perform red cell exchange transfusion, or bone marrow aspiration and trephine. To our knowledge, this is the first reported episode of acute aplastic crisis in a patient with sickle cell disease, related to Sars-CoV-19 infection, in the literature. The aplastic crisis could have protected patient from veno-occlusive crisis or Covid-related thrombotic episode.

Literature

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Focus on peripheral blood cell morphology. Gina Zini, Giuseppe d'Onofrio. *Brit Journal of Haem.* 2022; 200:4, 404-419.
2. Severe aplastic anemia after COVID-19 mRNA vaccination: Causality or coincidence? Shotaro Tabata et al. *Jour of Autoimmunity.* 2022; 126: 102782.
3. Bone Marrow Suppression Secondary to the COVID-19 Booster Vaccine: A Case Report. Toral Shastri, et al. *J Blood Med.* 2022; 13: 69-74.
4. A case of severe aplastic anaemia after SARS-CoV-2 vaccination. Nicola Cecchi et al. *Brit Journal of Haem.* 2022; 196:6, 1334-1336.
5. Evolving treatment paradigms in sickle cell disease. Ramasamy Jagadeeswaran and Angela Rivers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2017)* 2017 (1): 440-446.
6. Sickle Cell Disease and COVID-19 Infection: Importance of COVID-19 Testing and Approach to Management. Umar Z, Ilyas U, Nso N. *Cureus.* 2022 Mar 29;14(3), 1-6.
7. Post-COVID-19 hematologic complications: a systematic review. Alahyari S, Moradi M, Rajaeinejad M, Jalaeikhoo H. *Expert Rev Hematol.* 2022 Jun;15(6):539-546.



P09

DIAGNOSING ALGORITHM IN CONGENITAL DYSERYTHROPOETIC ANEMIA (CDA): A CASE REPORT

Bountola S.¹, Makris M.¹, Apostolou C.², Ververi A.³, Tsara E.¹, Kaiafa G.¹, Perifanis V.¹

¹Hematology Department- 1st Propedeutic Department of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, University Hospital AHEPA, Thessaloniki, Greece ²Hematology Department, General Hospital Papageorgiou, Thessaloniki, Greece ³Genetics Unit, General Hospital Papageorgiou, Thessaloniki, Greece

Congenital dyserythropoietic anemias (CDAs) are rare inherited blood disorders that affect erythropoiesis. CDA type 2 being the most common, is characterized by anemia, jaundice, splenomegaly, and often leads to liver iron overload and gallstones. Treatment includes blood transfusions, iron chelation therapy, and bone marrow transplantation in severe cases.

Herein, we describe a patient diagnosed with CDA II, after 18 years of investigation.

A 21-years-old man, with microcytic, Coombs negative hemolytic anemia, mild hyperferritinemia and splenomegaly, was first admitted in 2005. During the following 15 years he had multiple admissions in three other hospitals with progressive splenomegaly and cholelithiasis. Specific biochemical, molecular and genetic blood analysis excluded several diagnosis such as hemoglobinopathies, congenital hemochromatosis, G6PD and Puruvate Kinase deficiency, PNH, Gaucher disease and hereditary spherocytosis. Bone marrow biopsy showed a hyperplastic marrow with clear prevalence of the erythroid lineage which was dyserythropoietic with multiple binuclear and multinuclear erythroblasts. Re-investigation in 2022 confirmed hemolytic anemia (Hb 10.9g/dl), high ferritin level (809ng/ml), splenomegaly (19cm) and moderate iron loading in the liver by T2* MRI. Next generation sequencing (NGS) was performed and showed compound heterozygosity of c.40C>T and c.790C>T mutations in the SEC23B on chromosome 20, which has been described in patients with CDA II. He was initially treated with venesections which further deteriorated his anemia. The patient started iron chelation treatment and showed mild progressive improvement.

In the era of NGS, CDA II, formerly known as hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acidified-serum test (HEMPAS), is caused by biallelic mutations in the SEC23B gene.

Diagnosing criteria of CDA should maybe be re-evaluated.

P10

EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF CARFILZOMIB IN RELAPSED REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): ADEQUATE SAFETY PROFILE AND HIGH EFFICACY IN EARLY TREATMENT LINES

Douka V.¹, Iskas M.¹, Dimou-Besikli S.¹, Paphianou E.¹, Kyriakou G.¹, Lalayanni C.¹, Papathanasiou M.¹, Gavriilaki E.^{1,2}, Vadikoliou C.¹, Sakellari I.¹

¹Department of Hematology & HCT Unit, General Hospital G. Papanikolaou, Thessaloniki Greece, ²2nd Propedeutic Department of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Duration of response in multiple myeloma patients has significantly ameliorated. Carfilzomib is an approved treatment option beyond first-line. The aim of our study is the efficacy and safety of carfilzomib in daily practice.

In a cohort of 35 patients since 2017, 22 received carfilzomib in combination with lenalidomide and dexamethasone, 12 with dexamethasone only, and one with pomalidomide and dexamethasone. The study cohort consists of male/female:14/21 patients with median age 68(41-82) years old, IgG/IgA/FLC=20/11/4. Carfilzomib was administered as 2nd/3rd/4th/5th/6th line treatment in 13/6/ 9/5/2 patients. Median treatment cycles:10 (1-76). Left ventricular ejection fraction (LVEF%) was determined by heart ultrasound prior to treatment initiation in all patients. Median LVEF% value was 65% (55%-80%).

Thrombotic microangiopathy occurred in 2 patients and treatment was permanently withdrawn. Two patients developed hypertension treated successfully with antihypertensives. Reduction in LVEF more than 10% comparing to baseline was noted in 3/24 (12%) evaluated patients. Two sudden deaths occurred in two patients without cardiac history, one 72 y-o male patient during cycle 7 and one 75 y-o female upon treatment initiation. Disease assessment was performed in 34 patients. At least partial response (PR) was achieved in 27 (79%) patients, 8 (25%) in CR. Median progression free survival (PFS) and overall survival (OS) was 15 (1-80) and 40 (1-80) months respectively. Median PFS and OS were significantly higher in patients with carfilzomib administered at first relapse vs before the third, fourth and further relapse: PFS:54/36/28/9 months, $p < 0.001$ and OS 49/49/40/20 months respectively ($p < 0.001$) except for less than fourth regimen.

In conclusion, carfilzomib administration in relapsed/refractory multiple myeloma exhibits adequate efficacy and safety. Quality and duration of response was augmented when integrated in 1st or 2nd relapse treatment plan.



P11

RARE CASE OF MPAL T/MYELOID WITH COEXISTING MONOBLASTS

Kaliou M.¹, **Douka V.**¹, Charalampidou S.², Avramidou R.¹, Moutsiana M.¹, Vadikoliou C.¹, Tsompanakou A.¹, Kapsali E.², Sakellari I.¹

¹G. Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece ²Department of Hematology, School of Medicine, University of Ioannina, Greece

Introduction and Purpose: Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) refers to leukemia in which blasts express antigens of more than one hematopoietic lineage, to a degree that it cannot be assigned to one lineage with certainty. MPAL, as defined by the World Health Organization (WHO2016), includes categories that were previously referred to as bilineage leukemia, containing separate population of blasts of more than one lineage and biphenotypic acute leukemia, containing a single population of blasts coexpressing antigens of more than one lineage. It is a rare disease that accounts for <3% of acute leukemia cases.

Material and Methods: In our center 1429 cases of acute leukemias were reported since 1999, with only fifty of them being diagnosed as MPAL. In March 2023 a 65-year-old male presented with fever and rash. His CBC revealed neutropenia, anemia, thrombocytopenia and a small increase in monocytes. Physical examination showed no organ or lymph node enlargement, but extensive rash that was accompanied by pruritus. Skin and bone marrow biopsy were performed and bone marrow specimens for flow cytometry and cytogenetic analysis were taken. Flow cytometry revealed two blast populations: The first one having 18% blasts with both T-cell and myeloid antigens, as it was positive for CD34/cytCD3/CD5/CD7/CD4/CD99/CD1a/TDT/HLA-DR/MPO/CD33 markers and a second one of monoblasts at 6%, identified by using monocytic differentiation markers. Clonal chromosomal abnormalities were reported with hypodiploid karyotype. Bone marrow biopsy showed 80% infiltration of blasts with the same as in flow cytometry immunophenotyping characteristics and so did the skin biopsy. A diagnosis of MPAL T/Myeloid NOS (WHO2016) was established.

Results: This was the first case of MPAL T/Myeloid as a biphenotypic acute leukemia with the particularity of coexisting monoblasts as separate population of blasts that was ever identified in our center.

P12

NANO-BIOCERAMICS: FROM BONE REGENERATION TO CANCER NANOMEDICINE: A PRELIMINARY STUDY OF HEMOCOMPATIBILITY

Tsamesidis I.¹, Pouroutzidou G.¹, Axipolitou S.², **Simoglou M.**², Manola M.³, Tsitlakidou M.⁴, Michalakis D.⁴, Bakaloudi V.⁴, Torbantoni E.⁵, Samara D.⁵, Lettas A.⁵, Kontonasaki E.¹

¹Department of Prosthodontics, School of Dentistry, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece, ²Department of Biomedical Sciences, International Hellenic University, Greece, ³Department of Biomedical Sciences, Metropolitan College, Thessaloniki campus, Greece, ⁴AHEPA University General Hospital Blood Centre, Thessaloniki, ⁵Blood Bank Section, Naoussa General Hospital, Naoussa, Greece

Introduction and Purpose: Recently, cancer nanomedicine has emerged as a powerful way to utilize nanotechnology advancements for therapeutic applications. Around 15% of hematologic malignancies are caused by multiple myeloma, with the maxillofacial area frequently experiencing the disease's principal consequences. Combining medication release with ceramic resorption is made possible by the ability to insert therapeutic compounds into the structure of biomimetic bioactive ceramics. In this pilot investigation, we examine firstly the hemocompatibility of akermanite-based nanoparticles (NPs) to assess the safety of these nanoparticles for future application in cancer cells.

Material and Methods: Freshly drawn blood samples from 6 healthy donors (both sexes were used) from General hospital of Naoussa were collected in EDTA-tubes. All the donors provided informed consent to participate in the study. The synthesis of NPs in the system of Akermanite was performed via the sol-gel method as previously published. To investigate the hemolytic effect of nAK aggregation on healthy erythrocytes (RBCs stock: 5% w/w), the nAK stock suspensions (concentration: 5mg/ml) were sonicated in a probe sonicator and in an ultrasonic bath at temperatures 37°C, 50°C and 70°C for 5, 10, 20 and 30 min. The suspensions were then prepared at increasing concentrations (125, 250, 500, 750, 1000 µg/ml) for 24h incubation with RBCs at 37 °C. The absorbance of hemoglobin release in the supernatant was measured using spectrophotometer in triplicate at 540nm.

Results: Although the dissociation of nAk aggregates lead to higher hemolytic effect after 20min of sonication at higher concentrations, the NPs proved to be compatible with erythrocytes at low concentrations (125,250 µg/ml) at all investigated sonication parameters. Akermanite-nanoparticles were proved to be hemocompatible at concentrations lower than 125 µg/ml at all the tested procedures. Future studies in cancer cells with drug-loaded akermanite-based NPs will clarify the potential capabilities of these materials in cancer Nanomedicine.



P13

A NOVEL, POTENT AND WELL-CHARACTERIZED INDUCED REGULATORY T-CELL PRODUCT AGAINST GRAFT VERSUS HOST DISEASE

Christofi P.^{1,2}, Kefala D.¹, Lysandrou M.¹, Papayanni P.^{1,2,3}, Pieridou C.⁴, Savvopoulos N.¹, Chatzidaniil A.^{2,3}, Kyriakou M.⁴, Pastelli N.⁵, Sakellari I.², Costeas P.⁴, Papadopoulou A.², Yannaki E.^{2,6}, Spyridonidis A.¹

¹Institute Of Cell Therapy, University of Patras, Greece, ²Gene and Cell Therapy Center, Hematopoietic Cell Transplantation Unit, Hematology Department, G. Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece, ³Department of Genetics, School of Biology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece, ⁴Center for the Study of Haematological and other Malignancies & Karaiskakio Foundation, ⁵Histopathology Department, G. Papanikolaou Hospital, Greece, ⁶University of Washington, USA

Introduction/Purpose: Graft-versus-host disease (GvHD) is a major complication of allogeneic hematopoietic cell transplantation for which T-regulatory cell-(Treg) immunotherapy represents a potential alternative treatment. We have shown that the expression of HLA-G, known to mediate the maternal-fetal tolerance, can be induced by pharmacological hypomethylation (Decitabine-Dec) of T-cells, generating T-cells with immunoregulatory properties (iG-Tregs). We aimed to generate iG-Tregs, a fully characterized and enriched in HLAG⁺ T-cells product as a safe and efficacious treatment of GvHD.

Material/Methods: iG-Tregs were generated after a 3-day exposure of anti-CD3/CD28-activated T-cells to Dec and assessed *in vitro* and *in vivo* (NSG mice). FACS-sorted HLAG⁺CD4⁺ T-cells were characterized in depth by RNA-seq (Illumina) and single cell RNA-seq (scRNA-seq) (10XGenomics). The clinical scale/grade iG-Treg production was validated by GMP manufacturing.

Results: iG-Tregs contained higher CD3⁺HLAG⁺ cells over control untreated cells [median 18% (5.86-28%) vs 1.4% (0.12-3.9%), p<0.0001]. RNA-seq revealed a distinct expression profile of FACS-sorted HLAG⁺CD4⁺ cells over their HLAG⁻CD4⁺ counterpart, in terms of regulatory genes (CCL17/CCL22/CXCL9) and the myeloid suppressor gene IDO-1, while scRNA-seq uncovered underlying regulatory signatures. iG-Tregs showed diminished *in vitro* alloreactivity against allogeneic targets over controls (1.8% vs 49% lysis, p<0.0001) and hyporesponsiveness after restimulation via reduction of intracellular pro-inflammatory cytokines (IL2/IFN γ /IL17a/TNF α), thus implicating a favorable safety profile. Safety was also confirmed *in vivo*; all control mice succumbed early from clinically & histologically confirmed GvHD whereas 67% of iG-Treg-treated mice survived until sacrifice (d84, p=0.0019). As regards efficacy, co-administration of iG-Tregs with donor lymphocyte infusions (DLIs) delayed or prevented the onset of GvHD versus DLI-treated-mice. The manufacturing of iG-Tregs was validated in three large-scale runs under GMP.

Conclusion. iG-Tregs have a good safety profile and ameliorate GvHD. Towards clinical translation, we demonstrate the feasibility of generating clinically relevant doses of well-characterized GMP-produced iG-Tregs. We are currently evaluating iG-Tregs for the prevention and treatment of steroid-refractory GvHD in a phase II clinical trial (EUDRACT 2021-006367-26)).



P14

HIGH RESPONSE RATES IN PATIENTS WITH HIGH-RISK AML AND MDS/AML TREATED WITH THE COMBINATION OF HYPOMETHYLATING AGENT AND VENETOCLAX

Kalomoiri S., Mellios Z., Garofallaki M., Karaolidou F., Tziotziou E., Nikolou E., Loutsidi N., Bristogiannis S., Souravla A., Darmani I., Theodorou E., Tzenou T., Gigantes S., Karakasis D., Baltadakis I., Delibasi S., Tsonis I., Pagoni M.

Haematology-Lymphomas Department & BMT Unit, Evangelismos Hospital, Athens, Greece

Introduction and Purpose: Retrospective, single-center study to assess the efficacy of the combination Hypomethylating agent and Venetoclax(HMA+Ven) in the molecular subgroups of patients with high-risk myeloid malignancies.

Materials and methods: Our study included 34 consecutive patients of median age 70.5(range;46-90) years, ineligible for intensive chemotherapy, with either AML(n=29) or MDS/AML(n=5) that were treated with the combination of HMA+Ven. Most patients had significant comorbidities [medianHCT-Cl:2(range;0-8)]. DNA from bone marrow specimens was used to perform NGS on an Illumina MiSeq platform using myeloid panel of SOPHiA-GENETICS. Survival analysis was performed using R-statistics.

Results: Twenty-six out of 34 patients (76.5%) achieved CR/CRi at a median time of 1(range;1-8) month following initiation of treatment. With a median follow-up of 8(range;2-19) months the median LFS in the entire cohort was 11.6(95%CI:10-NA)months and the median OS was 12(95%CI:7-NA)months. Considering both cytogenetic and molecular profile of each case, most patients (30/34, 88.23%) were classified as high-risk according to ELN2022 recommendations. Since in our cohort intermediate and low risk groups are underrepresented, we divided patients into three groups. Group A consisted of patients with *TP53*mut disease(n=7), group B with other high-risk mutations(n=20) and group C low/intermediate risk mutations(n=7). CR/CRi rates were similar among the three groups (71.4%, 75.0%, 85.7% for groups A, B and C respectively). LFS and OS for groups A, B and C were 5.66(95%CI: .9-NA), 11.6(95%CI:10.0-NA), 13.67(95%CI:4.5-NA) months and 10.0(95%CI:1.0-NA), 14.0(95%CI:7.0-NA), 24.0(95%CI:1.0-NA) months, respectively. Although our results did not reach statistical significance due to the small number of patients, certain observations are still significant. The combination of HMA+Ven is associated with high response rates even in the presence of mutations that confer dismal prognosis. Still, the duration of response is directly associated with the mutational profile. Thus, eligible patients should undergo alloSCT following initial response to the combination to increase the chances of prolonged survival.



P15

PROTEASOME PROTEOLYTIC ACTIVITY IN HEMATOPOIETIC CELLS OF PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROMES IS INVERSELY ASSOCIATED WITH THEIR OXIDATIVE STRESS

Zafeiropoulou K.², Alexis S.¹, Kalampounias G.², Katsoris P.², Symeonidis A.¹

¹Hematology Division, Internal Medicine Department University Hospital of Patras, Patras, Greece

²Department of Biology, University of Patras, Greece

Introduction and Purpose: The proteasome is a multi-enzymatic protein complex that degrades excessive, misfolded or damaged proteins inside the cells. Inhibition of the chymotrypsin-like (ChT-L) proteasomal activity is a therapeutic target for several neoplastic diseases, for which proteasome inhibitors (PIs) are effective. There is no evidence whether PIs could be an effective treatment option for patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS). It is also unclear whether these patients can develop resistance to PIs or their proteasome proteolytic activity (PPA) is constitutively low, thus restricting PIs effectiveness. Reduced PPA might result in the accumulation of oxidative proteins. Therefore, determination of PPA and ROS levels of the hematopoietic cells of MDS patients could represent a useful tool, predicting the effectiveness of treatment with PIs.

Materials and Methods: Twenty patients with newly-diagnosed MDS were stratified according to IPSS into Lower- or Higher-risk groups. We determined the PPA of Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs), Bone Marrow Mononuclear Cells (BMMCs) and of purified CD34+ cells from 20 patients and 10 sex- and age-matched controls (blood donors). Protein extracts of isolated cells were incubated with the fluorogenic substrate-peptide Suc-LLVY-AMC, with or without the proteasome inhibitor MG-132. The fluorescence intensity was directly dependent on ChT-L activity (PPA). We also measured ROS levels of BMMCs and CD34+ cells with the fluorescence of H2DCFDA, quantified by flow cytometry.

Results: Statistical analysis showed that both, PBMCs and BMMCs of the lower-risk group had significantly lower PPA ($P \leq 0.05$), compared to the higher-risk group. Consistently, in the CD34+ cell population of the lower-risk patients, PPA was also significantly lower. Lower PPA levels paralleled with higher intracellular ROS levels ($P \leq 0.05$), which we observed in these patients, providing a potential explanation for the increased apoptotic rate and the multiple cytopenias. PPA correlates with disease aggressiveness in MDS patients and is inversely associated with intracellular ROS levels.

P16

DIFFUSED CUTANEOUS FUSARIOSIS AND ASPERGILLUS ENDOPHTHALMITIS IN A PATIENT WITH R/R DLBCL POST CAR T-CELL THERAPY

Voutsinas P.¹, Tsaprouni K.¹, Anastasopoulou A.², Tsifi A.¹, Lefaki M.³, Petsa P.³, Benekou K.³, Apostolou O.⁴, Pantazatou A.⁴, Siasou G.⁵, Georgalas I.⁶, Angelopoulou M.³, **Gamaletsou M.**¹

¹Pathophysiology Department, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, ²First Department of Internal Medicine, Laikon General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, ³Department of Haematology and Bone Marrow Transplantation, National and Kapodistrian University of Athens, Laikon General Hospital, ⁴Microbiology Laboratory, Laikon General Hospital, ⁵Department of Ophthalmology, Laikon General Hospital, ⁶Department of Ophthalmology, National and Kapodistrian University of Athens, ^{1st} University Eye Clinic, G. Gennimatas General Hospital, Greece

Introduction and Purpose: The proteasome is a multi-enzymatic protein complex that degrades excessive, misfolded or damaged proteins inside the cells. Inhibition of the chymotrypsin-like (ChT-L) proteasomal activity is a therapeutic target for several neoplastic diseases, for which proteasome inhibitors (PIs) are effective. There is no evidence whether PIs could be an effective treatment option for patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS). It is also unclear whether these patients can develop resistance to PIs or their proteasome proteolytic activity (PPA) is constitutively low, thus restricting PIs effectiveness. Reduced PPA might result in the accumulation of oxidative proteins. Therefore, determination of PPA and ROS levels of the hematopoietic cells of MDS patients could represent a useful tool, predicting the effectiveness of treatment with PIs.

Materials and Methods: Twenty patients with newly-diagnosed MDS were stratified according to IPSS into Lower- or Higher-risk groups. We determined the PPA of Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs), Bone Marrow Mononuclear Cells (BMMCs) and of purified CD34+ cells from 20 patients and 10 sex- and age-matched controls (blood donors). Protein extracts of isolated cells were incubated with the fluorogenic substrate-peptide Suc-LLVY-AMC, with or without the proteasome inhibitor MG-132. The fluorescence intensity was directly dependent on ChT-L activity (PPA). We also measured ROS levels of BMMCs and CD34+ cells with the fluorescence of H2DCFDA, quantified by flow cytometry.

Results: Statistical analysis showed that both, PBMCs and BMMCs of the lower-risk group had significantly lower PPA ($P \leq 0.05$), compared to the higher-risk group. Consistently, in the CD34+ cell population of the lower-risk patients, PPA was also significantly lower. Lower PPA levels paralleled with higher intracellular ROS levels ($P \leq 0.05$), which we observed in these patients, providing a potential explanation for the increased apoptotic rate and the multiple cytopenias. PPA correlates with disease aggressiveness in MDS patients and is inversely associated with intracellular ROS levels.



P17

DIVERSE IMMUNOGENETIC PROFILE OF PATHOGEN-SPECIFIC T CELLS IN THE CONTEXT OF ADOPTIVE IMMUNOTHERAPY

Pantazi C.^{1,2,3}, Vlachonikola E.^{2,3}, Vardi A.¹, Zotou E.^{1,3}, Koukoulis K.¹, Vallianou I.¹, Giannaki M.¹, Boussiou Z.¹, Karavalakis G.¹, Papalexandri A.¹, Yiangou M.³, Sakellari I.¹, Chatzidimitriou A.^{2,4}, Papadopoulou A.¹, Yannaki E.^{1,5}

¹Gene and Cell Therapy Center, Hematology Department - Hematopoietic Cell Transplantation Unit, G. Papanikolaou Hospital, Thessaloniki, Greece, ²Institute of Applied Biosciences (INAB), Centre for Research and Technology Hellas (CERTH), Thessaloniki, Greece, ³School of Biology, Department of Genetics, Development and Molecular Biology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece, ⁴Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institute, Sweden ⁵Hematology, University of Washington, USA

Introduction-Purpose: Adoptive immunotherapy with pathogen-specific T-cells (pSTs) constitutes an alternative treatment of opportunistic infections post hematopoietic cell transplantation. Given the lack of knowledge regarding the T-cell receptor (TR) repertoire of T-cell products, we here immunogenetically profiled two phase I/II immunotherapy products: tri-virus specific T-cells (*tri-VSTs*) targeting cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr virus (EBV) and BK virus (BKV) (EudraCT:2014-004817-98) and pentavalent-specific T-cells (*penta-STs*) additionally targeting adenovirus (AdV) and *Aspergillus fumigatus* (AF) (EudraCT:2020-004725-23).

Material-Methods: pSTs were manufactured after pulsing immunocompetent-donors' peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) with viral \pm AF peptides and a 10-day culture. pST's and PBMC's specificity was assessed by Elispot. TR beta-chain gene repertoire was analysed by next-generation sequencing (NGS, Miseq/NextSeq) in whole pST products (*tri-VSTs*:n=2, *penta-STs*:n=4), their corresponding immunomagnetically-enriched pathogen-specific cell subsets (n=26) and patient PBMCs (n=26), after RT-PCR amplification of TRBV-TRBD-TRBJ rearrangements (BIOMED-2). Annotation was conducted with IMGT/HighVQUEST. Metadata analysis and clonotype computation were based on a validated purpose-built bioinformatics platform (*tripr*).

Results: pSTs provided a diverse TR repertoire (clonotypes/sample:6,580-33,863, median: 2,530) and high clonality (median major clonotype frequency:6.48%, range: 2.23%-20.7%). Post strict filtering of the clonotypes in the enriched subpopulations: i) ≥ 10 reads, ii) higher frequency in the enriched subpopulations over the unselected product, 8,749 of total 9,799 were present in a single specific-cell fraction (CMV-specific:2,768, EBV-specific:1,763, BKV-specific:2,003, AdV-specific:1,363, AF-specific:852), suggesting their specificity to pathogens. Importantly, their presence *in vivo* in two patient-derived PBMCs (Pt1: CMV-specific:32, EBV-specific:25, BKV-specific:29 & Pt2: CMV-specific:20,



EBV-specific:31, BKV-specific:31) up to 15 weeks post tri-VST infusion was inversely correlated with the corresponding viral load and positively correlated with the frequency of circulating virus-specific T cells.

Conclusions: We provide a novel method to track pSTs *in vivo* and identify potential pathogen-specific clonotypes conferring protection against infections, which may serve as a tool for patient risk stratification for suboptimal responses and help to select the best candidates for immunotherapy.

Funding: Transcell, T2EΔK-024377

P18

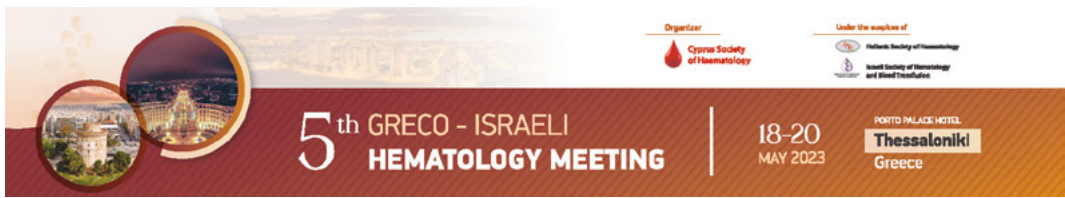
THE PROFILE OF EXTRACELLULAR VESICLES, MEDIATED BY THEIR MICROENVIRONMENT NICHE, IMPACTS THE PROLIFERATIVE CAPACITY OF DLBCL CELLS

Katz T.^{1,2}, Taha B.², Bettman P. N.¹, **Horowitz N.A.**^{1,2}, Tzoran I.^{1,2}, Brenner B. 1

¹Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel, ²Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel

Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) cells originate from differentiating B cells in lymph nodes (LN), with bone marrow (BM) involvement observed in up to 30% of DLBCL cases at diagnosis. The latter fact is associated with an inferior prognosis and reduced response to therapy. The heterogeneity of tumor microenvironment (TME) niches has been found to significantly impact the biology and behavior of lymphoma cells. The crosstalk between DLBCL cells and various stroma cell types in the tumor-supportive niches is part of the established mechanisms underlying lymphoma cell survival and expansion. Extracellular vesicles (EVs), released from stromal cells, are known to be key players in intercellular communication through transferring bioactive contents [e.g., cytokines and micro RNA (miRNA)] between cells and affecting the function of recipient cells. Yet, there is paucity of data regarding the role of EVs derived from particular microenvironment niches in DLBCL propagation. The present study investigated the content of EVs in correspondence to their specific niche of origin (bone marrow versus lymph nodes) and potential contribution the EV profile to DLBCL cell proliferative capacity, as a prospective mechanism involved in the disease progression.

DLBCL cell lines OCI-LY18 and U-2946 were used for the evaluation of the cell proliferative capacity. EVs were isolated by high-speed centrifugation from mesenchymal stromal cells, drawn from BM aspirates of healthy donors [normal (NBM)], a human BM-derived stromal cell line (HS-5; ATCC, USA) and a lymph node stromal cell line [follicular dendritic cell line (HK; ATCC, USA)]. EVs (200 µg) were then incubated with lymphoma cells for 24 hours, and the cell proliferation rate was evaluated using flow cytometry. The proliferation rate of lymphoma cells without EV addition (control) was considered 100%. The EV content was assessed for the presence of 15 cytokines (IL-6, IL-10, EGF, BAFF,



osteopontin, PDGF-AA, TGF- α , HGF, IL-11, IL-4, CD40, Flt ligand, FGF2, TNF- α and Fas ligand) using the Cytokine Multiplex Assay (R&D Systems, USA). Additionally, EV-derived miRNAs were quantified using next-generation sequencing.

Exposure of OCI-LY18 lymphoma cells to EVs originating from the BM cell line, NBM and lymph node cell line was found to affect malignant cell proliferation, with the rates equating to 70%, 96%, and 107%, respectively, relative to control. The corresponding values for the U-2946 lymphoma cells were 92%, 82% and 104%. Hence, BM-derived EVs significantly decreased lymphoma cell proliferation, whereas LN-derived EVs tended to increase this parameter. Given such difference in the EV influence depending on their niche source, the EV content (cytokines and miRNA) was investigated in correspondence to the stroma origin. Expression profiling of 15 cytokines associated with cell proliferation and survival revealed a significant elevation in the levels of FGF2 and CD40L in HS-5-derived EVs compared to HK-derived EVs (FGF2: 42.2 vs. 8.6 pg/ml, $p < 0.01$ and CD40L: 94.1 vs. 27.1 pg/ml, $p < 0.05$ respectively). Conversely, in NBM-derived EVs, the levels of FGF2 and CD40L were significantly lower than those found in HK-derived EVs (FGF2: 6.2 vs. 8.6 pg/ml, $p < 0.05$; CD40L: 14.46 vs. 27.1 pg/ml, $p < 0.05$). Furthermore, the miRNA content of BM- and LN-originating EVs differed in 1328 of the 3000 assessed miRNAs, with 15 of them found to be significantly overexpressed in BM-EVs compared to LN-EVs. The current study has demonstrated that EVs derived from the BM niche are less supportive of DLBCL cell proliferation compared to the EVs derived from lymph nodes. This could be related to the identified differences in the specific cytokine and miRNA content of the EVs, whose cargo is transferred from their originating TME niches to malignant cells.

P19

IMPAIRED ACTIVITY OF NATURAL KILLER CELLS IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA MOST LIKELY ORIGINATES FROM LYMPHOMA-INDUCED MODULATION OF THEIR SURFACE RECEPTOR EXPRESSION

Ringelstein-Harlev S.^{1,3}, Azoulay T.², Slouzkey I.², Karmona M.², Filatov M.², Sarig G.^{2,3}

¹Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel, ²Hematology Laboratory, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel, ³The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

Background: Natural killer (NK) cells play a role in cancer cell elimination; however, modifications in their activity induced by malignant cells can lead to solid and hematological cancer immune evasion. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) extensively infiltrates the lymphoid tissue, where environmental stimuli mediate the development of NK cell subpopulations.

Aims: The aim of this study was to explore phenotypic and cytotoxic activity of DLBCL patient NK cells that could support lymphoma immune escape.



Methods: Given that peripheral blood (PB) NK cells reflect lymph node subpopulations, CD56⁺ PB NK cells, derived from 26 DLBCL patients at staging, and from 13 healthy age-matched healthy controls (HC), were collected and analyzed for the surface expression of NK-cell specific C-type lectin receptors (CLRs), killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs), natural cytotoxicity receptors (NCRs) and other co-stimulatory receptors, using FACS. To assess NK cell activation, degranulation (evaluated by CD107a staining) and intracellular IFN γ and TNF α production were examined following co-culture with the K562 malignant cell line. The percentage of CFSE stained target K562 cells that underwent necrosis/apoptosis upon co-incubation with NK cells was used to measure cytolytic activity of the latter cells. All statistical analyses were conducted with the Mann Whitney U test.

Results: The percentage of NK cells among lymphocytes was comparable in patients and HC. As all the patient mature NK subsets were found to be CD56^{dim}, all further experiments were conducted on this fraction only. The mean expression of the inhibitory CLR NKG2A was significantly higher in DLBCL than in HC samples (42% \pm 5.1 vs. 27% \pm 2.3; $p < 0.001$). Conversely, the levels of activating CLRs NKG2D and CD161 were significantly lower in patients (15% \pm 8 vs. 40.2% \pm 4; $p < 0.01$ and 47.8 \pm 7 vs. 82.7 \pm 5, respectively for both antigens; $p = 0.006$). Patient NK cells demonstrated decreased levels of KIRs (CD158a and CD158b) compared to HC (16.2 \pm 5 vs 33.8 \pm 2.1; $p < 0.01$ and 17.6 \pm 6 vs 32.4 \pm 3.1; $p < 0.01$, respectively), despite being exclusively CD56^{dim}, and as such expected to highly express KIRs.

Degranulation was found to be lower in patient than in HC cells (CD107a of 2.8% vs. 14.6%; $p < 0.01$), as was intracellular cytokine production [2.4% vs. 6.9% for TNF α ($p = 0.03$) and 3.2% vs. 11.3% for IFN γ ($p = 0.04$)]. This difference maintained upon IL-2 supplementation, which enhanced NK cell responses in both patient and HC cells. Non-receptor dependent activation with PMA/inomycin led to a marked and comparable increase in degranulation and cytokine production, in patient and HC cells. Dose-dependent lysis of target K562 cells was significantly lower with patient NK cells. At the highest effector: target cell ratio of 5:1, patient cells induced lysis of only 16.3% of target cells, whereas 24.2% of these cells were lysed following exposure to HC NK cells ($p = 0.001$). IL-2 supplementation increased cytotoxicity, that still remained inferior in patient cells (20.7% vs. 28.1% target cell lysis; $p = 0.04$).

Conclusions: NK cells derived from DLBCL patients are found to display an aberrant surface receptor repertoire leading to receptor-dependent attenuated degranulation and cytokine production, along with diminished ability to promote lysis of malignant target cells. The demonstrated functional impairment of NK cells is likely to be driven by their exposure to the DLBCL environment and could promote lymphoma immune evasion.



P20

THERAPY RELATED RESPONSE AND SURVIVAL OF ELDERLY PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (A 20-YEAR SINGLE CENTER EXPERIENCE)

Tsirogianni M., Kyriakidis G., Arvanitou E., Sioni A., Oikonomopoulos P., Giannoulia P., **Pouli A.**
Haematology Department, St. Savvas General Oncology Hospital, Athens, Greece

Aim: Elderly patients with neoplastic diseases are usually undertreated because of the fear of chemotherapy related toxicity. This retrospective study aims to record the clinical course of elderly patients (≥ 75 years) with a diagnosis of NHL-DLBCL as a representation of real data, in order to investigate the effect of the type of chemotherapy on the response and survival of these patients.

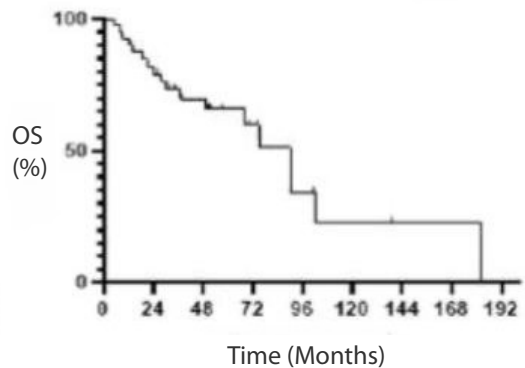
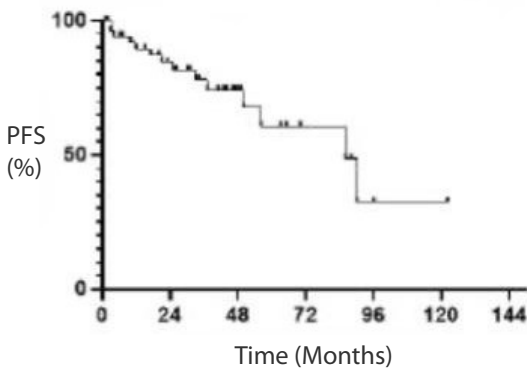
Patients-Methods: All patients above 75 years old, who were diagnosed with NHL-DLBCL between 01/12/00 and 04/11/2021 were recorded. Response, progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were calculated using the Kaplan-Meier method.

Results: 81 patients (♂39) with a median age of 80 years (range 75-94) were enrolled. According to the R-IPi score, 43.2% had a good prognosis and 55.5% had a poor prognosis. Six patients had pre-existing low-grade non Hodgkin Lymphoma (FL 2, MZL 4), while two already suffered from CLL. Eight patients had activated B-cell and two double hit lymphoma. The comorbidity of the population was assessed with the Charlson Comorbidity Index: grade 5 was represented by 12.3%, 6 by 38%, 7 by 25%, 8 by 12.3% and 9 by 7.3%. Thirty % of patients had ECOG performance status >1 and 17% had B symptoms in diagnosis. Sixty one point seven % had an advanced disease stage, while 13.5% had bulky disease. Bone marrow biopsy was performed in 63% of patients and bone marrow involvement was found in 23.5% of them. Extranodal disease was present in 50.5% (≥ 2 sites- 18.5%). A risk of CNS involvement (CNS-IPi) grade ≥ 4 was present in 25%, however lumbar puncture was performed in only two patients. R-CHOP regimen was given in 44%, R-COP in 43%, RT alone in 3 patients. Others received other forms of therapy. A total of 38% received RT. Low intensity regimens were administered to 54%, while 15% of patients discontinued treatment early, due to toxicity or disease progression. Eighty six % completed >4 cycles of treatment. Thirty six % discontinued follow-up after a median time of 29 months. Of the 61 patients who completed treatment, 66% achieved complete remission, 18% achieved partial remission, and 16% had primary refractory disease. Eleven patients died during the induction treatment. The three-year progression-free survival was 71% and the three-year overall survival was 79%. Fourteen patients relapsed at a median interval of 21 months after response achievement (range 3-90) and their median survival was 6 months (2-34). None relapsed with CNS involvement. Primary refractory disease occurred in 23% of patients who

had poor prognosis based on R-IPI score versus 7% of those with good prognosis, and 22% of those receiving R-COP versus 3% of those receiving R-CHOP. Median survival of patients with primary refractory disease was determined at 9 months. Administration of low intensity regimens (R-miniCHOP/R-miniCOP) did not differentiate disease response. Grade ≥ 3 hematologic toxicity occurred in 11 patients and grade ≥ 3 neurotoxicity in one patient, while grade ≥ 3 infection occurred in 16% of patients.

Conclusion: In daily clinical practice, elderly patients are usually undertreated due to concerns about potential toxicity. Our study, in agreement with international data, suggests that elderly patients can be cured equally as younger patients, when they are treated with standard intensity regimen, while receiving the appropriate supportive medication.

Elderly patients (>75 years old)
With NHL-DLBCL



INDEX OF AUTHORS

A

Agathocleous A.	O04
Agbaria A.	O01
Akay O.	O03, O04
Alexis S.	P15
Anastasopoulou A.	P16
Angelopoulou M.	O03, O04, P16
Apostolidis J.	O03
Apostolou C.	P09
Apostolou O.	P16
Arvanitou E.	O08, P20
Atalar S.	O03, O04
Athanasiadou A.	P01
Avramidou R.	P11
Axipolitou S.	P12

B

Bakaloudi V.	P12
Bakiri M.	O03
Baltadakis I.	P14
Batsis I.	O05, P07
Beck G.	O01
Benekou K.	P16
Bilal T.	P18
Bouinta A.	P07
Bountola S.	P09
Bountoura S.	P05
Bourantas L.	P08
Bousiou Z.	O05, P17
Boutsis D.	O03
Brenner B.	O07, P18, P19
Bristogiannis S.	P14

C

Charalampidou S.	P11
Chatzidaniil A.	P13

Chatzidimitriou A.	P17
Chatzidimitriou C.	O03, O04
Christodoulou I.	O02
Chlichlia K.	P06
Christofi P.	O06, P13
Costeas P.	P13

D

Darmani I.	P14
Delibasi S.	P14
Demosthenous C.	P01, P07
Dimou M.	O03
Dimou-Mpesikli S.	P01, P05, P10
Dolgyras P.	P01, P03, P04, P05
Douka V.	P10, P11
Drossou A.	O08

E

Eldad J.	O07
Eshel Y.	O01

F

Ferhanoglu B.	O03, O04
Filatov M.	P19

G

Gafter-Gvili A.	O03, O04
Gainaru G.	O03, O04
Galit S.	P19
Gamaletsou M.	P16
Ganzel C.	O03, O04
Garofallaki M.	P14
Gavriilaki E.	O02, P10
Georgakopoulou A.	O06
Georgalas I.	P16
Giannaki M.	O05, O06, P17
Giannoulia P.	O08, P20



5th GRECO - ISRAELI HEMATOLOGY MEETING

18-20
MAY 2023

PORTO PALACE HOTEL
Thessaloniki
Greece

Giatagantzidou I.	O02	Karypidis S.	P01
Giatra H.	O03	Katodritou E.	O03, O04
Gigantes S.	P14	Katsoris P.	P15
Giotas A.	O04	Kaynar L.	O03, O04
Gkousiaris D.	P01, P03	Kefala D.	P13
Gounopoulos S.	P07	Kika F.	O05
Gurion R.	O03, O04	Klonizakiss P.	O02
Gutwein O.	O03, O04	Konstantinidou G.	P04
H		Kontonasaki E.	P12
Hatzimichael E.	O03, O04	Koravou E.	O02
Horowitz N.	O03, O04	Kotoula V.	O08
Huleihel M.	O01	Kotsianidis I.	O03
I		Kotsopoulou M.	O03
Ilana S.	P19	Koukoulis K.	O05, P17
Inna T.	O07, P18	Koumariou A.	O03, O04
Isenberg G.	O03, O04	Koutra M.	P04
Iskas M.	P01, P10	Kyriakidis G.	O08, P20
K		Kyriakou G.	P10
Kaiafa G.	P09	Kyriakou I.	O05, P05
Kaiopoulos G.	P02	Kyriakou M.	P13
Kalampounias G.	P15	L	
Kaliou M.	P11	Lalagianni C.	P01, P03, P04, P05, P10
Kalomoiri S.	P14	Lapidot I.	O01
Kalpadakis C.	O03, O04	Lefaki M.	P16
Kanava V.	P03	Lettas A.	P12
Kanellias N.	O03, O04	Leonidopoulou T.	O03, O04
Kapelushnik J.	O01	Li C.	O06
Kapsali E.	P11	Lieber A.	O06
Karakasis D.	P14	Liga M.	O05
Karakatsanis S.	O03, O04	Loutsidi N.	P14
Karaolidou F.	P14	Lysandrou M.	P13
Karavalakis G.	O05, P07, P17	M	
Karavasilidou P.	P07	Makris M.	P09
Karianakis G.	O03	Mallouri D.	P07
Karianakis C.	O04	Manola M.	P12
Karipidis S.	P03	Marvaki A.	P01, P03, P04, P05
Karmiris T.	O03, O04	Megalakaki E.	O04



5th GRECO - ISRAELI HEMATOLOGY MEETING

18-20
MAY 2023

PORTO PALACE HOTEL
Thessaloniki
Greece

Mellios Z. O03, O04, P14
Michael M. O03
Michal K. P19
Michalakis D. P12
Mordechai S. O01
Moutsiana M. P11
Mpesikli-Dimou S. P03

N

Nashwa F. O07
Nasiadis A. P06
Netanel A. O07, P18
Nikolou E. P14
Noa L. O07
Noam P. P18
Nurit S. O07

O

Oikonomopoulos P. O08, P20
Ozgun M. O03, O04

P

Pagoni M. P14
Palassopoulou M. O03, O04
Panayiotidis P. O03
Pangalis G. O03
Panitsas F. O03
Pantazatou A. P16
Pantazi C. O05, P17
Panteliadou A. P07
Pantelidou D. O02
Papadopoulou A. O05, O06, P13, P17
Papadopoulou D. P07
Papageorgiou S. O03, O04
Papaioannou D. P02
Papaioannou G. P03, P04
Papalexandri A. O02, O05, P01, P03,
P04, P17
Papathanasiou M. P01, P03, P04, P05,
P10

Papayanni P. P13
Paphianou E. P03, P04, P05, P07,
P10
Paschoudi K. O06
Pastelli N. P13
Paydas S. O03, O04
Perifanis V. P09
Petsa P. P16
Pieridou C. P13
Piperidou A. O03, O04
Piperidou C. O06
Pouli A. O08, P20
Poupalou A. O08
Pouroutzidou G. P12
Poziopoulos C. O03
Psatha N. O06

R

Ronit L. O07

S

Sakellari I. O02, O05, O06, P01,
P02, P03, P04, P05,
P06, P07, P10, P11, P13, P17
Salman A. O01
Salvaras G. P04
Samara D. P12
Savvopoulos N. P13
Sayyed A. O03
Sharaha U. O01
Shimrit R. O07, P19
Siakantaris M. O04
Sianidou K. P06
Siasou G. P16
Simoglou M. P12
Sioni A. O08, P20
Sirigou A. P01, P03, P04
Sotiropoulos D. P02, P06, P07
Souravla A. P14
Sourri S. P01, P03

Spyridis N. P07
 Spyridonidis A. O05, P13
 Symeonidis A. O03, O04, P15

T

Tadmor T. O03, O04
 Tamar K. P18
 Tehila A. O07, P19
 Terpos E. O03
 Theodorou E. P14
 Torbantoni E. P12
 Touloumenidou T O02, P04
 Touraki M. P02
 Triantafyllou T. O03
 Tsamesidis I. P12
 Tsaprouni K. P16
 Tsara E. P09
 Tsifi A. P16
 Tsila Z. O07
 Tsirigotis P. O03, O04
 Tsirogianni M. O03, O04, O08, P20
 Tsitlakidou M. P12
 Tsofia I. O07
 Tsompanakou A. P11
 Tsonis I. P14
 Tuglular T. O03, O04
 Tzenou T. P14
 Tziotziou E. P14

V

Vachtsetzi L. P04
 Vadikoliou C. P10, P11
 Vallianou I. O05, P17
 Vardi A. O05, P17
 Varelas C. O02, P01, P04
 Vassilakopoulos T. O03, O04
 Verrou E. O03
 Ververi A. P09
 Vlachaki E O02, O06
 Vlachonikola E. P17
 Voutsinas P. P16
 Vrakidou E. O03, O04

X

Xagorari A. P02, P06

Y

Yannaki E. O05, O06, P13, P17
 Yiangou M. P17

Z

Zafeiropoulou K. P15
 Zarifis I. P05
 Zdoupas G. P07
 Zektser M. O03, O04
 Zikos P. O03, O04
 Zotou E. O05, P17



SCEMBLIX®

(asciminib) 20 mg, 40 mg tablets

Ο πρώτος και μοναδικός εγκεκριμένος αναστολέας που στοχεύει ειδικά τον μυριστοϋλικό θύλακα της ABL (STAMP)*. 1-4

Το SCEMBLIX® (Asciminib) ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας χρόνια μυελογενή λευχαιμία σε χρόνια φάση (Ph+CML-CP) που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με δύο ή περισσότερους αναστολείς τυροσινικής κινάσης.¹

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ≥ βαθμού 3 (επίπτωση ≥5%) σε ασθενείς που λάμβαναν ασπιρίνη ήταν θρομβοπενία (18,5%), ουδετεροπενία (15,7%), αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα (12,4%), υπέρταση (8,7%) και αναιμία (5,3%).

Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση.

*STAMP: Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket

Βιβλιογραφία

1. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος SCEMBLIX (Asciminib). 2. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. J Clin Oncol. 2009;27(3):469-471.
3. Schoepfer J, Jahnke W, Berellini G, et al. J Med Chem. 2018;61(18):8120-8135.
4. Shanmuganathan N, Hughes T. Br J Haematol. 2022;00:1-10

NOVARTIS

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
12^ο χλμ. Εθνικής Οδού
Αθηνών-Λαμίας
Τ.Κ.: 14451, Μεταμόρφωση,
Τηλ.: + 30 210 28 11712

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΙΓΡΥΨΗ:
Τηλ.: + 30 210 28 28 812

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή
και Αναφέρετε

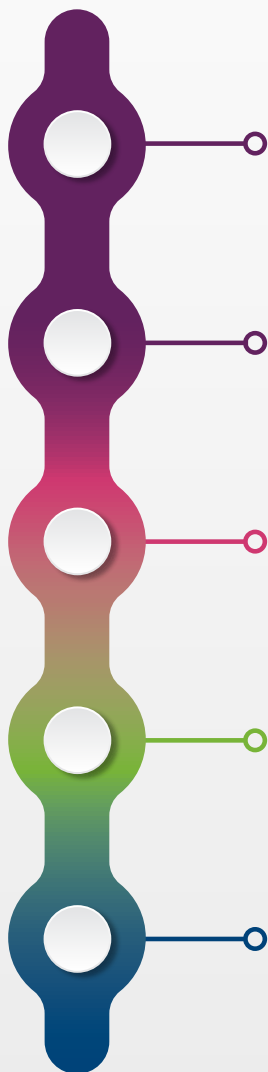
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες
για ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Πριν την συνταγογράφηση συμβουλευτείτε
την ΠΧΠ που διατεθείτε στην γραμματεία
του συνεδρίου

Ενδεικτική Λ.Τ.: Scemblix 60 δισκία X 20 mg/ 40mg: 4.732,71€
Ενδεικτική Ν.Τ.: Scemblix 60 δισκία X 20 mg/ 40mg: 3.935,67€
(Ημερομηνία δελτίου τιμών: 31/3/2023 - σε περίπτωση τροποποίησης
του ΔΤ ισχύει η νεότερη τιμή, συμπεριλαμβανομένου ΦΠΑ όπως ισχύει).

Τρόπος διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας
γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την
παρακολούθηση ιατρού.

SANDOZ A Novartis Division



RIXATHON®
rituximab

Lenalidomide/Sandoz

Bortezomib/Sandoz

Azacitidine/Sandoz

ZIEXTENZO®
pegfilgrastim

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση.

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευτείτε την πλήρη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του κάθε Προϊόντος.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Ανοφέρετε

ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΌΛΑ τα φάρμακα

Συμπληρώνοντας την «**ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ**»

SANDOZ A Novartis Division

Rixathon • Ziextenzo

KAK: Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, ΑΥΣΤΡΙΑ

LENALIDOMIDE/SANDOZ • BORTEZOMIB/SANDOZ • AZACITIDINE/SANDOZ

KAK: Sandoz Pharmaceuticals d.d., Verovskova 57, S1-1000, Ljubljana, ΣΛΟΒΕΝΙΑ

Novartis (Hellas) A.E.B.E/ Sandoz Division, Φραγκοκκλησιάς 7B, 151 25 Μαρούσι, Τηλ: 2102811712, Φαξ: 2106857655

XOSPATA™

gilteritinib 40mg tablets



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

ΚΩΔΙΚΟΣ	BARCODE	ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΜΟΡΦΗ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)	ΕΚ-FACTORY/ΤΙΜΗ ΠΑΡΑΓΩΓΟΥ	ΧΟΝΔΡΙΚΗ ΤΙΜΗ	ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ
323440101	2803234401012	XOSPATA F.C.TAB 40MG/ TAB BTx84 δισκία σε blisters (OPA(αλουμινίου)/PVC/ αλουμινίου)	GILTERITINIB	16.431,26 €	16.677,73 €	14.985,17 €

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

Περιορισμένη Ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αιτήσεως και περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή χαρακτηριστικών του προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου.

 **astellas**

Astellas Pharmaceuticals A. E. B. E.
Αγρηλαίου 6-8, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ. 210 8189 900, Fax: 216 8008 998
www.astellas.com/gr

Τοπικός Αντιπρόσωπος/
Διανομέας προϊόντων Astellas στην Κύπρο:
Novagem Ltd, Τηλ: 00357 22483858

Where
there's
ADCETRIS
there's

Hope

 **ADCETRIS**[®]
brentuximab vedotin
BRINGING
Hope TO *Life*

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

ADCETRIS[®] PD.C.S.INF 50MG/VIAL BTx1 VIAL x 50MG
Ενδεικτική Λιανική Τιμή: 2963,92 €
Ενδεικτική Νοσοκομειακή Τιμή: 2452,74 €

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ
ΜΕ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ: ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΧΡΗΣΗ
ΑΠΟ ΓΙΑΤΡΟ ΜΕ ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Κάτοχος άδειας Κυκλοφορίας Takeda Pharma AS Τοπικός Αντιπρόσωπος Takeda Ελλάς Α.Ε.

Green Plaza, Κτίριο Β, Αγ. 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 © 2023 Takeda Hellas SA. All rights reserved.



ONCOLOGY

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: ADCETRIS 50 mg κόκκων για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΗΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg ιμπεντιουζομυβή βεδοτίνης. Μετά την ανασύσταση, κάθε mL περιέχει 5 mg ιμπεντιουζομυβή βεδοτίνης. Το ADCETRIS είναι ένα ούλεγμα αντισώματος-φάρμακου που αποτελείται από ένα CD30-κατευθυνόμενο μονοκλωνικό αντισώμα (ανασυνδυασμένη χημική ανασυνθετική Ig G1 [IgG1]), που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωθητικής κεντρικής κριχτότητας που συνδέεται ομοιοκληώς με τον παράγοντα αντι-μυελοειδιστικό μονοκλωνογονιστικό Ε (ΜΜΑΕ). **Έκδοχο με γλαυχή δόση:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 13,2 mg νατρίου. **Θεραπευτικές ενδείξεις:** **Λέμφωμα Hodgkin:** Το ADCETRIS ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με λέμφωμα CD30 + Hodgkin (HL) Στάδιο IV χωρίς προηγούμενη θεραπεία σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη, βινβαστίνη και δοκαρβαζίνη (AVD) (βλ. παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»). Το ADCETRIS ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με CD30+ HL με αυξημένο κίνδυνο υποπάρσις ή εξέλιξης μετά από αυτεπάγγελτο μεταμόσχευση αρχικών κυττάρων (ASCT). Το ADCETRIS ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποπαράζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία λέμφωμα CD30+ Hodgkin (HL): 1. μετά από ASCT ή 2. μετά από τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες όταν η ASCT ή η χημειοθεραπεία με πολλούς παράγοντες δεν αποτελεί θεραπευτική επιλογή. **Συστηματικό αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα:** Το ADCETRIS σε συνδυασμό με κυκλοφωσφιδίλη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (CHP) ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με συστηματικό αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα (sALCL) χωρίς προηγούμενη θεραπεία. Το ADCETRIS ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποπαράζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία sALCL. **Δερματικό T-κυτταρικό λέμφωμα:** Το ADCETRIS ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με CD30 + δερματικό T-κυτταρικό λέμφωμα (CTCL) μετά από 1 τουλάχιστον προηγούμενη συστηματική θεραπεία. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Το ADCETRIS θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών παραγόντων. **Δοσολογία: HL χωρίς προηγούμενη θεραπεία:** Η συνιστώμενη δόση σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (δοξορουβικίνη [Α], βινβαστίνη [Β] και δοκαρβαζίνη [Δ] [AVD]) είναι 1,2 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κατά τις ημέρες 1 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών, για 6 κύκλους. Συνιστάται πρωτογενής προφύλαξη με υποστήριξη με αυξητικό παράγοντα (G-CSF), ξεκινώντας με την πρώτη δόση, για όλους τους ενήλικους ασθενείς με HL χωρίς προηγούμενη θεραπεία που λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία (βλ. παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Ανταρξέτε στην περιλήφθη χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) για τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που χορηγούνται σε συνδυασμό με το ADCETRIS για ασθενείς με HL χωρίς προηγούμενη θεραπεία. **HL με αυξημένο κίνδυνο υποπάρσις ή εξέλιξης:** Η συνιστώμενη δόση είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Η θεραπεία με ADCETRIS πρέπει να ξεκινά μετά την ανάρρωση από ASCT, βάσει κλινικής κρίσης. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν έως και 16 κύκλους. **Υποπαράζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία HL:** Η συνιστώμενη δόση είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Η συνιστώμενη αρχική δόση για την επανοληπτική θεραπεία ασθενών οι οποίοι έχουν στο παρελθόν ανταποκριθεί σε θεραπεία με ADCETRIS είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Εναλλακτικά, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με την τελευταία δόση που έγινε ανεκτή. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας (βλ. παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν σταθερή νόσο ή βελτίωση θα πρέπει να λάβουν τουλάχιστον 8 κύκλους και μέχρι μέγιστο αριθμό 16 κύκλων (1 έτος περίπου). **sALCL χωρίς προηγούμενη θεραπεία:** Η συνιστώμενη δόση σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (κυκλοφωσφιδίλη [C], δοξορουβικίνη [H] και πρεδνιζόνη [P], [CHP]) είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες για 6 έως 8 κύκλους. Συνιστάται πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF, ξεκινώντας με την πρώτη δόση, για όλους τους ενήλικους ασθενείς με sALCL χωρίς προηγούμενη θεραπεία που λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία (βλ. παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Ανταρξέτε στις ΠΧΠ των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που χορηγούνται σε συνδυασμό με το ADCETRIS για τους ασθενείς με sALCL χωρίς προηγούμενη θεραπεία. **Υποπαράζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία sALCL:** Η συνιστώμενη δόση είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Η συνιστώμενη αρχική δόση για την επανοληπτική θεραπεία ασθενών οι οποίοι έχουν στο παρελθόν ανταποκριθεί σε θεραπεία με ADCETRIS είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Εναλλακτικά, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με την τελευταία δόση που έγινε ανεκτή. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας (βλ. παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν σταθερή νόσο ή βελτίωση θα πρέπει να λάβουν τουλάχιστον 8 κύκλους και μέχρι μέγιστο αριθμό 16 κύκλων (1 έτος περίπου). **CTCL:** Η συνιστώμενη δόση είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς με CTCL πρέπει να λαμβάνουν μέχρι 16 κύκλους θεραπείας. **Γενικά:** Αν το βάρος του ασθενούς είναι μεγαλύτερο από 100 κιλό, θα πρέπει να χρησιμοποιείται το βάρος των 100 κιλών για τον υπολογισμό της δόσης. Πριν από τη χορήγηση της κάθε δόσης της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος (βλ. παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μετά από την έγχυση (βλ. παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). **Προειδοποιήσεις, Ουδετεροπενία:** Αν παρουσιάσει ουδετεροπενία κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με καθυστερήσεις των δόσεων. Ανταρξέτε στην Πανακ 1 και στην Πανακ 2 για τις κατάλληλες συστάσεις δοσολογίας για μονοθεραπεία και για συνδυαστική θεραπεία, αντίστοιχα (βλ. επίσης παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Πίνακας 1: Συστάσεις δοσολογίας για ουδετεροπενία με μονοθεραπεία

Βαθμός σοβαρότητας ουδετεροπενίας [σημεία και συμπτώματα (σύνομη περιγραφή CTCAE ¹)]	Τροποποίηση του χρονοδιαγράμματος δοσολογίας
Βαθμός 1 (< LLN-1.500/mm ³ < LLN-1,5 x 10 ⁹ /l) ή Βαθμός 2 (< 1.500-1.000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)	Συνεχίστε με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα
Βαθμός 3 (< 1.000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) ή Βαθμός 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Μη χορηγήσετε τη δόση μέχρι η τοξικότητα να επιστρέψει σε ≤ Βαθμό 2, στη συνέχεια επαναρχή τη θεραπεία με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα ² . Εξετάστε το ενδοχόμενο G-CSF ή GM-CSF σε επίμονους κύκλους για ασθενείς που εμφανίζουν ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή Βαθμού 4.

¹ Οι Βαθμοί βασίζονται στα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI) εκδ. 3.0. βλ. Ουδετεροφίλη/κοκκιοκύτταρα: LLN = κατώτατο φυσιολογικό όριο
² Οι ασθενείς που εμφανίζουν Λεμφοπενία Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία χωρίς διακοπή.

Πίνακας 2: Συστάσεις δοσολογίας για ουδετεροπενία κατά τη διάρκεια συνδυαστικής θεραπείας

Βαθμός σοβαρότητας ουδετεροπενίας [σημεία και συμπτώματα (σύνομη περιγραφή CTCAE ¹)]	Τροποποίηση του χρονοδιαγράμματος δοσολογίας
Βαθμός 1 (< LLN-1.500/mm ³ < LLN-1,5 x 10 ⁹ /l) ή Βαθμός 2 (< 1.500-1.000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)	Συνιστάται πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF, ξεκινώντας με την πρώτη δόση, για όλους τους ενήλικους ασθενείς που λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία. Συνεχίστε με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα.
Βαθμός 3 (< 1.000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) ή Βαθμός 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	

¹ Οι Βαθμοί βασίζονται στα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI) εκδ. 4.03-βλ. Ουδετεροφίλη/κοκκιοκύτταρα: LLN = κατώτατο φυσιολογικό όριο.

Περιφέρη νευροπάθεια: Αν παρουσιάσει περιφερική αισθητική ή κινητική νευροπάθεια ή αν επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ανταρξέτε στην Πανακ 3 και 4 για τις κατάλληλες συστάσεις δοσολογίας για μονοθεραπεία και συνδυαστική θεραπεία, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Πίνακας 3: Συστάσεις δοσολογίας για νέα ή επιδεινούμενη περιφερική αισθητική ή κινητική νευροπάθεια με μονοθεραπεία

Σοβαρότητα περιφερικής αισθητικής ή κινητικής νευροπάθειας [σημεία και συμπτώματα (σύνομη περιγραφή CTCAE ¹)]	Τροποποίηση της δόσης και του χρονοδιαγράμματος
Βαθμός 1 (παρασθησία ή/και απώλεια αντανακλαστικών, χωρίς αμείωτη λειτουργία)	Συνεχίστε με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα
Βαθμός 2 (πορεβιολή με τη λειτουργία, όχι όμως με τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής)	Μη χορηγήσετε τη δόση μέχρι να επιστρέψει η τοξικότητα σε ≤ Βαθμό 1 στη αρχική τιμή, στη συνέχεια ξεκινήστε πάλι τη θεραπεία με μειωμένη δόση των 1,2 mg/kg έως το μέγιστο των 120 mg κάθε 3 εβδομάδες
Βαθμός 3 (πορεβιολή με δραστηριότητες της καθημερινής ζωής)	Μη χορηγήσετε τη δόση μέχρι να επιστρέψει η τοξικότητα σε ≤ Βαθμό 1 στη αρχική τιμή, στη συνέχεια ξεκινήστε πάλι τη θεραπεία με μειωμένη δόση των 1,2 mg/kg έως το μέγιστο των 120 mg κάθε 3 εβδομάδες
Βαθμός 4 (αισθητική νευροπάθεια που εφφέρε αναπηρία ή κινητική νευροπάθεια που είναι απειλητική για τη ζωή ή οδηγεί σε παράλυση)	Διακόψτε τη θεραπεία

¹ Οι Βαθμοί βασίζονται στα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI) εκδ. 3.0. βλ. νευροπάθεια: κινητική νευροπάθεια: αισθητική και νευροπαθητικός πόνος.

Πίνακας 4: Συστάσεις δοσολογίας για νέα ή επιδεινούμενη περιφερική αισθητική ή κινητική νευροπάθεια κατά τη διάρκεια συνδυαστικής θεραπείας

Σοβαρότητα περιφερικής αισθητικής ή κινητικής νευροπάθειας [σημεία και συμπτώματα (σύνομη περιγραφή CTCAE ¹)]	Συνδυαστική θεραπεία με AVD	Συνδυαστική θεραπεία με CHP
Βαθμός 1 (παρασθησία ή/και απώλεια αντανακλαστικών, χωρίς απώλεια λειτουργία)	Συνεχίστε με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα	Συνεχίστε με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα
Βαθμός 2 (πορεβιολή στη λειτουργία, όχι όμως στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής)	Μειώστε τη δόση σε 0,9 mg/kg έως το μέγιστο των 90 mg κάθε 2 εβδομάδες	Αισθητική νευροπάθεια: Συνεχίστε τη θεραπεία στο ίδιο επίπεδο δόσης. Κινητική νευροπάθεια: Μειώστε τη δόση σε 1,2 mg/kg, έως το μέγιστο των 120 mg κάθε 3 εβδομάδες.
Βαθμός 3 (πορεβιολή στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής)	Μη χορηγήσετε θεραπεία με ADCETRIS μέχρι να επιστρέψει η τοξικότητα σε ≤ Βαθμό 2, στη συνέχεια ξεκινήστε πάλι τη θεραπεία με μειωμένη δόση των 0,9 mg/kg έως το μέγιστο των 90 mg κάθε 2 εβδομάδες.	Αισθητική νευροπάθεια: Μειώστε τη δόση σε 1,2 mg/kg, έως το μέγιστο των 120 mg κάθε 3 εβδομάδες. Κινητική νευροπάθεια: Διακόψτε τη θεραπεία.
Βαθμός 4 (αισθητική νευροπάθεια που εφφέρε αναπηρία ή κινητική νευροπάθεια που είναι απειλητική για τη ζωή ή οδηγεί σε παράλυση)	Διακόψτε τη θεραπεία	Διακόψτε τη θεραπεία

¹ Οι Βαθμοί βασίζονται στα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI) εκδ. 4.03-βλ. νευροπάθεια: κινητική νευροπάθεια: αισθητική και νευροπαθητικός πόνος.

Ειδική πληθυσμιακή ασθένεια: Νεφρική και ηπατική διακλυτογία: Συνδυαστική θεραπεία: Οι ασθενείς με νεφρική διακλυτογία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν υπάρχει εμπειρία κλινικών μελετών για τη χρήση του ADCETRIS σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με νεφρική διακλυτογία, όταν η κρεατινίνη ορού είναι ≥ 2,0 mg/dL και/ή η καθαρή κρεατινίνη ή η υπολογιζόμενη καθαρή κρεατινίνη είναι ≤ 40 mL/λεπτό. Η χρήση του ADCETRIS σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία πρέπει να αποφευχθεί σε ασθενείς με βαριά νεφρική διακλυτογία. Οι ασθενείς με ηπατική διακλυτογία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συνιστώμενη αρχική δόση σε ασθενείς με ήπια ηπατική διακλυτογία που λαμβάνουν ADCETRIS σε συνδυασμό με AVD είναι 0,9 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες. Η συνιστώμενη αρχική δόση σε ασθενείς με ήπια ηπατική διακλυτογία που λαμβάνουν ADCETRIS σε συνδυασμό με CHP είναι 1,2 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Δεν υπάρχει εμπειρία κλινικών δοκιμών για τη χρήση του ADCETRIS σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ηπατική διακλυτογία, όταν η ολική γλυκερβιλική είναι > 1,5 φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού (ULN) (εκτός εάν οφείλεται στο σύνδρομο Gilbert) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) είναι > 3 φορές το ULN ή > 5 φορές το ULN εάν η αύξηση της τιμής μπορεί να αποδοθεί εύλογα στην παρουσία HL στο πάγκρ. Η χρήση του ADCETRIS σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία πρέπει να αποφευχθεί σε ασθενείς με ήπια και βαριά ηπατική διακλυτογία. **Μεταβίβαση:** Η συνιστώμενη δόση έναρξης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική διακλυτογία είναι 1,2 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς με νεφρική διακλυτογία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συνιστώμενη δόση έναρξης σε ασθενείς με ηπατική διακλυτογία είναι 1,2 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς με ηπατική διακλυτογία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες. **Ηλικιωμένοι:** Οι συστάσεις δοσολογίας για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι ίδες με τις συστάσεις δοσολογίας για ενήλικες. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο «Ανεπιθύμητες ενέργειες». **Παθολογία πληθυσμίου:** Η ασφαλέα και αποτελεσματικότητα του ADCETRIS σε παιδιά ηλικίας έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παράγραφους «Ανεπιθύμητες ενέργειες» αλλά δεν είναι υπό την αίτηση για τη δοσολογία. **Τρόπος χορήγησης:** Η συνιστώμενη δόση του ADCETRIS εφφέρεται σε διάστημα 30 λεπτών. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, Το ADCETRIS δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση (push ή bolus). Το ADCETRIS θα πρέπει να χορηγείται μέσω αποκλειστικής ενδοφλέβιας γραμμής και δεν πρέπει να αναμιχθεί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. **Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Η συνδυασμένη χρήση βλεποκινίνης και ADCETRIS προκαλεί τοξικότητα πνευμόνων. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Προειδοποιητική πολυσυστατική λευκοεμφαιδίωση: Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ADCETRIS μπορεί να προκύψει επανεργασία του όρου John Cunningham (JC) που οδηγεί σε προειδοποιητική πολυσυστατική λευκοεμφαιδίωση (PML) και θάνατο. Η PML έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν αυτή τη θεραπεία μετά από προηγούμενη ήπια ποσότητα θεραπευτικών σχημάτων χημειοθεραπείας. PML είναι μια σπάνια απομυελινοειδής νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος που προκύπτει από επανεργασία του λανθάνοντος όρου JCV και συχνά είναι θανατηφόρα. Η αιτιολογία σε ασθενείς που παρακολουθούνται στενά για νέα σημεία ή συμπτώματα ή επιδείνωση της επίδειξης νόσου σε επίπεδο νευρολογικό, γνωστικό ή ανοσοεπιφορικό, που μπορεί να υποδηλώνουν PML. Το ADCETRIS δε θα πρέπει να χορηγείται για οποιοδήποτε περιστατικό με υποψία PML. Η

προτεινόμενη αξιολόγηση της PML περιλαμβάνει συμβουλευτική νευρολογία, μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου με ενίσχυση γαδολίνιου και ανάλυση εγκεφαλοναυτικού υγρού για JCV DNA με αλυσιπύλη αντίδραση πολυμεράσης ή βιοψία εγκεφάλου με ενδείξεις JCV. Η αρνητική εξέταση JCV PCR δεν αποκλείει την PML. Ενδέχεται να διακολληθεί πρόβητη παρακολούθηση και αξιολόγηση εάν δεν μπορεί να τεκμηριωθεί αναλυτικά διάγνωση. Η δοσολογία του ADCETRIS θα πρέπει να διακοπεί όταν παρατηρηθεί οξεία εάν επιβεβαιωθεί διάγνωση PML. Ο γιατρός θα πρέπει να προσέχει ιδιαίτερα για συμπτώματα που υποδηλώνουν PML, τα οποία ενδέχεται να μην αντιλήφθη ο ασθενής (π.χ. γνωστικά, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα). **Παγκρεατίτιδα:** Έχει παρατηρηθεί οξεία παγκρεατίτιδα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ADCETRIS. Θανατηφόρες εκδόσεις έχουν αναφερθεί. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νέα ή επεκταμένο κοιλιακό άλγος, το οποίο μπορεί να είναι υποδηλωτικό οξείας παγκρεατίτιδας. Η αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς μπορεί να περιλαμβάνει αμυγδαλική εξέταση, εργαστηριακή αξιολόγηση για αμυλάση ορού και λιπάση ορού, και κοιλιακή απεικόνιση, όπως υπέρηχο και άλλα κατάλληλα διαγνωστικά μέτρα. Το ADCETRIS πρέπει να σταματήσει για οποιαδήποτε ύπαιστη περίπτωση οξείας παγκρεατίτιδας. Το ADCETRIS πρέπει να διακοπεί εάν επιβεβαιωθεί διάγνωση οξείας παγκρεατίτιδας. **Πνευμονία τοξικότητας:** Περιπτώσεις πνευμονικής τοξικότητας, που συμπεριλαμβάνουν πνευμονίτιδα, διάχυση πνευμονοπάθεια και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), ορισμένες με θανατηφόρες εκδόσεις, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ADCETRIS. Αν και δεν έχει επιβεβαιωθεί αιτιολογική συσχέτιση με το ADCETRIS, ο κίνδυνος εμφάνισης πνευμονικής τοξικότητας δεν μπορεί να αποκλειστεί. Σε περίπτωση νέων ή επανεμφανισμένων πνευμονικών συμπτωμάτων (π.χ. βήχα, δύσπνοια), πρέπει να πραγματοποιηθεί ταχεία διαγνωστική αξιολόγηση και οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία κατάλληλος. Εξετάστε το ενδεχόμενο διατήρησης της δόσης του ADCETRIS κατά την αξιολόγηση και μέχρι τη βελτίωση των συμπτωμάτων. **Σοβαρές λοιμώξεις και ευκαιριακές λοιμώξεις:** Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ADCETRIS έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις όπως πνευμονία, σταφυλοκοκκική βακτηριαιμία, σηψαιμία/σηπτική καταπληξία (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκδόσεων) και έρπης ζωστήρας, κυτταρομεγαλοϊός (CMV) (επανεργαστοποίηση) καθώς και ευκαιριακές λοιμώξεις όπως πνευμονία Pneumocystis jirovecii και σταματική καντιντίαση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να εμφορούν δυνάμεις ανοσίας και ευκαιριακών λοιμώξεων. **Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση:** Έχουν αναφερθεί άμεσες και καθυστερημένες αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRR), κοιλιακό και αναφυλακτικό αντίδραση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μετά από την έγχυση. Εάν εμφανιστεί αναφυλακτική αντίδραση, η χορήγηση του ADCETRIS θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και οριστικά και να χορηγηθεί η κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Εάν προκύψει IRR, η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί και να επιβληθεί κατάλληλη ιατρική διαχείριση. Η έγχυση μπορεί να επαναρμεί με ποσό αρμόιο μετά την επίλυση του συμπτώματος. Οι ασθενείς που έχουν αντιμετωπίσει προηγούμενη IRR θα πρέπει να λάβουν προεργασία για τις μελλοντικές ενέσεις. Η προεργασία μπορεί να περιλαμβάνει παρακεταμόλη, ένα αντιισταμινικό και ένα κορτικοστεροειδές. Οι IRR είναι πιο συχνές και πιο σοβαρές σε ασθενείς με αντισωματίδια έναντι μπουροζιμυβή βεδοτίνη (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). **Σύνδρομο λύσης όγκου:** Έχει αναφερθεί σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) με το ADCETRIS. Οι ασθενείς με ταχεία πολλαπλασιασόμενο όγκο και έντονη επιβάρυνση όγκου κινδυνεύουν να εμφανίσουν σύνδρομο λύσης όγκου. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η διαχείριση τους πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τη βέλτιστη ιατρική πρακτική. Η διαχείριση του TLS μπορεί να περιλαμβάνει επιθετική ενυδάτωση, παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, διόρθωση των ανωμαλιών στους ηλεκτρολύτες, αντι-υπερκοσμωτική θεραπεία και υποστηρικτική φροντίδα. **Περιφερική νευροπάθεια:** Το ADCETRIS μπορεί να προκαλέσει περιφερική νευροπάθεια, και αισθητική και κινητική. Η περιφερική νευροπάθεια που ενέπεται από το ADCETRIS είναι συνήθως αποτέλεσμα της συσσωρευτικής έκθεσης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αναστρέψιμη. Σε κλινικές δοκιμές η πλειονότητα των ασθενών παρουσίασε υποχώρηση ή βελτίωση των συμπτωμάτων τους (βλ. παράγραφο «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα νευροπάθειας, όπως υπαισθησία, υπεραίσθησία, παραισθησία, δυσφορία, αίσθηση καύσου, νευροπαθητικός πόνος ή αδυναμία. Οι ασθενείς που αντιμετωπίζουν νέα ή επεκτεινόμενη της περιφερικής νευροπάθειας μπορεί να απαιτούν καθυστέρηση ή μείωση της δόσης του ADCETRIS ή διακοπή της θεραπείας (βλ. Παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»). **Αιματολογικές τοξικότητες:** Με το ADCETRIS μπορεί να εμφανιστεί αναιμία Βαθμού 3 ή Βαθμού 4, θρομβοπενία και παρατεταμένη (≥ 1 εβδομάδα) ουδεροπενία Βαθμού 3 ή Βαθμού 4. Πριν από τη χορήγηση ορού, οδός πρέπει να πραγματοποιείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Εάν εμφανιστεί ουδεροπενία Βαθμού 3 ή Βαθμού 4, αναστέλλεται στην παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης». **Εμπίρη ουδεροπενία:** Έχει αναφερθεί εμπίρη ουδεροπενία (πυρετός άνω των 38,3°C) προέλευσης χωρίς κλινική ή μικροβιολογική τεκμηρίωση λοιμωχή με απόλυτο αριθμό ουδεροφύλων < 1,0 x 10⁹/L, πυρετός ≥ 38,5 °C, αναστέλλεται. CTCAE εκδ. 3) με τη θεραπεία με ADCETRIS. Πριν από τη χορήγηση κάθε δόσης της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για εμφάνιση πυρετού και η διαχείριση πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τη βέλτιστη ιατρική πρακτική, εάν εμφανιστεί εμπίρη ουδεροπενία. Σε θεραπεία συνδυασμού με AVD ή CHP, η προχωρημένη χημία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμπίρη ουδεροπενία. Όταν το ADCETRIS χορηγείται σε συνδυασμό με AVD ή CHP, συνιστάται πρωταρχική προφύλαξη με G-CSF, ξεκινώντας από την πρώτη δόση, για όλους τους ενήλικους ασθενείς, ανεξάρτητα από την ηλικία. **Βαρύς θεραπευτικός ανεπιθύμητες ενέργειες (SCAR):** Με το ADCETRIS έχουν αναφερθεί περιπτώσεις SCAR, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και της φαρμακευτικής αντίδρασης με ημιασφαιλία και αυτοαυτοματισμένα συμπτώματα (DRESS). Θανατηφόρες εκδόσεις έχουν αναφερθεί για το SJS και την TEN. Εάν προκύψει SJS, TEN ή DRESS, το ADCETRIS θα πρέπει να διακοπεί και να χορηγηθεί κατάλληλη ιατρική θεραπεία. **Γαστρεντερικές επιπλοκές:** Γαστρεντερικές επιπλοκές που συμπεριλαμβάνουν εντερική απόφραξη, εκδήλωση, επεκροκώλη, ουδεροπενική κοιλίτιδα, διάρροια, έλκος, διάτρηση και αιμορραγία, ορισμένες με θανατηφόρες εκδόσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το ADCETRIS. Σε περίπτωση εμφάνισης νέων ή επεκτεινόμενων παραγόντων γαστρεντερικών συμπτωμάτων, διενεργήστε ταχεία διαγνωστική αξιολόγηση και υποβάλτε τους ασθενείς σε κατάλληλη θεραπεία. **Ηπατοεγκεφαλίτιδα:** Έχει αναφερθεί ηπατοεγκεφαλίτιδα με το ADCETRIS, υπό τη μορφή αυξήσεων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST). Σοβαρές περιπτώσεις ηπατοεγκεφαλίτιδας, που συμπεριλαμβάνουν και θανατηφόρες εκδόσεις, έχουν επίσης εμφανιστεί. Τυχόν προειρρηγόμενες ηπατικές νόσοι, συνοσπορτίτες και τυχόν άλλες φαρμακευτικές αγωγές ενδέχεται επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο. Η ηπατική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται, πριν από την έναρξη της θεραπείας, και να παρακολουθείται τακτικά σε ασθενείς που λαμβάνουν ADCETRIS. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ηπατοεγκεφαλίτιδα ενδέχεται να χρειάζεται καθυστέρηση, αλλαγή στη δόση ή διακοπή του ADCETRIS. **Υπερπυκνωτικότητα:** Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών έχει αναφερθεί υπερπυκνωτικότητα σε ασθενείς με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI), με ή χωρίς ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη. Οστόνα, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά η γλυκόζη ορού οποιαδήποτε ασθενή που θα εμφανιστεί αυξημένη υπερπυκνωτικότητα. Αντιδιαβητική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται όταν απαιτείται. **Εξογκώματα στη θέση έγχυσης:** Έχει παρατηρηθεί εξογκώματα κατά τη διάρκεια ενδοφλέβιας έγχυσης. Δεδομένης της πιθανότητας εξογκώσεων, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της θέσης έγχυσης για πιθανή διόρθωση κατά τη χορήγηση του φαρμάκου. **Νευρική και πτυακή δυσλειτουργία:** Η εμπειρία σε ασθενείς με νευρική και πτυακή δυσλειτουργία είναι περιορισμένη. Τα διαθέσιμα δεδομένα υπέδειξαν ότι η κάθαρση της MMAE ενδέχεται να επηρεαστεί από σοβαρή νευρική δυσλειτουργία, ηπατική δυσλειτουργία και από χαμηλές συγκολλητικές λευκαμιατικές ορού. **CD30+ CTCL:** Το μέγεθος του αποτελέσματος της θεραπείας σε υποτύπους CD30+ CTCL άλλους από την υποσφαιρική μικτή (MF) και το πρωτοπαθές δερματικό αναπλαστικό λέμφωμα μεγάλων κυττάρων (pALCL) δεν είναι σαφές λόγω της έλλειψης ισχυρών στοιχείων. Σε δύο μελέτες φάσης II, μονού βραχίονα, του ADCETRIS, ενεργότητα της νόσου εμφανίσθηκε στους υπότυπους συνδρόμου Sézary (SS), λεμφωματώδους βλατίδωσης (LpP) και μεκτικής ιστολογίας CTCL. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια μπορούν να εξαχθούν σε άλλους υποτύπους CTCL CD30+. Οστόνα, το ADCETRIS πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με άλλους υποτύπους CD30+ CTCL, μετά από προσεκτική θεωρήση του δυναμικού όγκου-κινδύνου σε εξαιρούμενη βάση. **Περιεκτικότητα νατρίου στα έκδοτα:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μέση ποσότητα 13,2 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που αντιστοιχεί σε 0,7% της συνιστώμενης από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για ενήλικα. **Ληλατάματα:** Προκειμένου να βελτιωθεί η ηφελιστικότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. **Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας:** Το προφίλ ασφαλείας του ADCETRIS βασίζεται στα διαθέσιμα δεδομένα των κλινικών δοκιμών, στο Πρόγραμμα Άσθενος με Ονομαστική Βάση (Named Patient Program NPP), και στην εμπειρία που υπάρχει μετά τη κυκλοφορία του μέχρι σήμερα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που περιγράφονται παρακάτω αλλά και στον Πίνακα 5 έχουν καθοριστεί με βάση τα δεδομένα που προέρχονται από κλινικές μελέτες. **Μονοθεραπεία:** Στο ομαδοποιημένο σύνολο δεδομένων του ADCETRIS ως μονοθεραπείας από τις μελέτες για το HL, sALL και CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 και C25007, βλ. παράγραφο 5.1) οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 10%) ήταν λοιμώξεις περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας, ναυτία, κόπωση, διάρροια, πυρετός, ουδεροπενία, λοιμωχή της ανώτερης αναπνευστικής οδού, αρθραλγία, εξάνθημα, βήχας, έμετος, κνημμός, περιφερική κινητική νευροπάθεια, αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, δυσκολία στην αναπνοή, μιλιαία, οσματοκό βάρους μειωμένο, και κοιλιακό άλγος. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου εμφανίστηκαν στο 12% των

ασθενών. Η συχνότητα των μοναδικών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου ήταν ≤ 1%. Ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας στο 24% των ασθενών που λάμβαναν ADCETRIS. Τα δεδομένα για την ασφάλεια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επανληπτική θεραπεία με το ADCETRIS (SGN35-006, βλ. ήταν όμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στις συνδυασμένες βασικές μελέτες φάσης 2, με εξαίρεση την περιφερική κινητική νευροπάθεια, η οποία είχε υψηλότερη επίπτωση (28% έναντι 9% στις βασικές μελέτες φάσης 2) και ήταν κοινότερη Β20) 2). Οι ασθενείς είχαν επίσης υψηλότερη επίπτωση αρθραλγίας, αναμίας Βαθμού 3) και οσφυαλγίας σε σύγκριση με τους ασθενείς που παρατηρήθηκαν στις συνδυασμένες βασικές μελέτες φάσης 2. Τα δεδομένα ασφαλείας σε ασθενείς με υποπαράζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία HL, οι οποίοι δεν είχαν λάβει αυτόλογο μόσχευμα αγγειών κυττάρων και υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με την αυστηρωμένη δόση των 1,8 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες σε μια μελέτη μονού αγκλός, φάσης 4 (n = 60), στην κλινική δοσολογία φάσης 1, σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες (n = 15 ασθενείς) και στο NPP (n = 26 ασθενείς), ήταν σύμφωνα με το προφίλ ασφαλείας των βασικών κλινικών μελετών. **Συνδυαστική θεραπεία:** Για πληροφορίες ασφαλείας για τους παράγοντες γαστρεντερικής που χορηγούνται σε συνδυασμό με το ADCETRIS (δορομομυκίνη, βινβλαστίνη και διακαρβατίνη (AVD) ή κυκλοφωσφamide, δορομομυκίνη και πρεδνιζόνη (CHP)) ανατρέξτε στην περιγραφή των χαρακτηριστικών αυτών των προϊόντων. Στις μελέτες του ADCETRIS ως συνδυαστική θεραπεία σε 662 ασθενείς με προχωρημένο HL χωρίς προηγούμενη θεραπεία (C25003) και σε 223 ασθενείς με CD30+ περιεργικό T-κυτταρικό λέμφωμα (PITCL) χωρίς προηγούμενη θεραπεία (SGN35-014), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 10%) ήταν: λοιμώξεις, ουδεροπενία, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, ναυτία, δυσκολία στην αναπνοή, διάρροια, κόπωση, πυρετός, αλωπεκία, αναιμία, μειωμένο οσματοκό βάρους, στοματίτιδα, εμπύρετη ουδεροπενία, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, αϋπνία, οσπτικός πόνος, εξάνθημα, βήχας, έμετος, αρθραλγία, μιλιαία, οσφυαλγία, περιφερική κινητική νευροπάθεια, λοιμωχή της ανώτερης αναπνευστικής οδού, και ζάλη. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συνδυαστική θεραπεία ADCETRIS, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 34% των ασθενών. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ≥ 3% των ασθενών περιλαμβάνουν εμπύρετη ουδεροπενία (15%), πυρετός (5%) και ουδεροπενία (3%). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε 10% των ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε ≥ 2% των ασθενών περιλαμβάνουν περιφερική αισθητική νευροπάθεια και περιφερική νευροπάθεια. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών εν πύκνω:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για το ADCETRIS καταγράφονται από Κατηγορία Οργάνου Συστήματος και Προτύπου ορού MedDRA (βλ. Πίνακα 5). Εντός κάθε Κατηγορίας Οργάνου Συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται με κατηγορίες συχνότητας ως ακολούθως: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά μειούμενης σοβαρότητας.

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο ADCETRIS

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες (μονοθεραπεία)	Ανεπιθύμητες ενέργειες (συνδυαστική θεραπεία)
Λοιμώξεις και παραιστώσεις		
Πολύ συχνές	Λοίμωξη*, λοιμωχή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Λοίμωξη*, λοιμωχή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Συχνές	Έρπης ζωστήρας, πνευμονία, σπλός έρπης, καντιντίαση του στόματος	Πνευμονία, καντιντίαση του στόματος, σηψαιμία/σηπτική καταπληξία, έρπης ζωστήρας
Όχι συχνές	Πνευμονία Pneumocystis jirovecii, βακτηριαιμία από σταφυλοκοκκία, λοιμωχή από κυτταρομεγαλοϊό ή επανεργαστοποίηση, σηψαιμία/σηπτική καταπληξία	Έρπης σπλός, πνευμονία από Pneumocystis jirovecii
Συχνότητα μη γνωστή:	Προσοδικτική πολυσυκτατική λευκοεγκεφαλοπάθεια	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
Πολύ συχνές	Ουδεροπενία	Ουδεροπενία* αναιμία, εμπύρετη ουδεροπενία
Συχνές	Αναμία, θρομβοπενία	Θρομβοπενία
Όχι συχνές	Εμπύρετη ουδεροπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
Όχι συχνές:	Αναφυλακτική αντίδραση	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		
Πολύ συχνές		Μειωμένη όρεξη
Συχνές	Υπερπυκνωτικότητα	Υπερπυκνωτικότητα
Όχι συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου	Σύνδρομο λύσης όγκου
Ψυχιατρικές διαταραχές		
Πολύ συχνές		Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Πολύ συχνές	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, περιφερική κινητική νευροπάθεια	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια*, περιφερική κινητική νευροπάθεια*, ζάλη
Συχνές	Ζάλη	
Όχι συχνές	Απομυελινοποίηση πολυνευροπάθεια	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		
Πολύ συχνές	Βήχας, δύσπνοια	Βήχας, δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
Πολύ συχνές	Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσκολία στην αναπνοή, κοιλιακό άλγος	Ναυτία, δυσκολία στην αναπνοή, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, στοματίτιδα
Όχι συχνές	Οξεία παγκρεατίτιδα	Οξεία παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
Συχνές	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/ασπαρτικής αμινοτρανσφεράση (ALT/AST) αυξημένες	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/ασπαρτικής αμινοτρανσφεράση (ALT/AST) αυξημένες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Πολύ συχνές	Εξάνθημα*, κνημμός	Αλωπεκία, εξάνθημα*
Συχνές	Αλωπεκία	Κνημμός
Όχι συχνές	Σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση	Σύνδρομο Stevens Johnson*

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες (μονοθεραπεία)	Ανεπιθύμητες ενέργειες (συνδυαστική θεραπεία)
Μη γνωστές:	Φαρμακευτική αντίδραση με ρευματολογία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία	Πόνος οστών, αρθραλγία, μυαλγία, οσφυαλγία
Συχνές:	Οσφυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
Πολύ συχνές:	Κόπωση, πυρετός, αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση*	Κόπωση, πυρετός
Συχνές:	Ρίγη	Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση†, ρίγη
Μη γνωστές:	Εξάγνωση στο σημείο της έγχυσης	
Παρακλινικές εξετάσεις		
Πολύ συχνές:	Σωματικό βάρος μειωμένο	Σωματικό βάρος μειωμένο

* Αντιπροσώπει ομαδοποίηση προτιμωμένων όρων.

† Δεν αναφέρεται τοξική επίδραση νεκρόληση στο σχήμα συνδυαστικής θεραπείας.

‡ Η εξάγνωση μπορεί να επηρεάσει ερυθρότητα του δέρματος, άλγος, οίδημα, σχηματισμό φυλλοκτατών, απολέπιση δέρματος ή καταρράκτη στο σημείο της έγχυσης ή γύρω από αυτό.

Περιγραφή επιδεδειγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Ουδτεροπενία και εμπύρετη ουδτεροπενία: Μονοθεραπεία: Σε κλινικές δοκιμές, η ουδτεροπενία οδήγησε σε καθυστερημένες δόσεις στο 13% των ασθενών. Ουδτεροπενία Βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 13% και ουδτεροπενία Βαθμού 4 αναφέρθηκε στο 5% των ασθενών. Ένας ασθενής χρειάστηκε μείωση της δόσης και η ασθενής διέκοψε τη θεραπεία λόγω της ουδτεροπενίας. Σωβαρή και παρατεταμένη (≥ 1 εβδομάδα) ουδτεροπενία μπορεί να προκύψει με αυτή τη θεραπεία και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών λοιμωδών στους ασθενείς. Εμπύρετη ουδτεροπενία αναφέρθηκε στο $< 1\%$ των ασθενών (βλ. παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»). Στον πληθυσμό των βασικών δοκιμών φάσης 2 (SG035-0003 και SG035-0004), η διάμεση διάρκεια της ουδτεροπενίας Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ήταν περιτριπλάσιμη (1 εβδομάδα). Το 2% των ασθενών παρουσίασαν ουδτεροπενία Βαθμού 4 με διάρκεια ≥ 7 ημέρες. Λιγότερο από τους μισούς ασθενείς στον πληθυσμό της βασικής μελέτης φάσης 2 με ουδτεροπενία Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 παρουσίασαν περιστασιακά σχετιζόμενες λοιμώξεις και η πλειονότητα των περιστασιακά σχετιζόμενων λοιμωδών ήταν Βαθμού 1 ή Βαθμού 2. Συνδυαστική θεραπεία: Στις κλινικές δοκιμές του ADCETRIS ως συνδυαστική θεραπεία, η ουδτεροπενία οδήγησε σε καθυστέρηση δόσεων στο 19% των ασθενών. Αναφέρθηκε ουδτεροπενία Βαθμού 3 στο 17% και ουδτεροπενία Βαθμού 4 στο 41% των ασθενών. Δύο τοις εκατό των ασθενών χρειάστηκαν μείωση της δόσης και $< 1\%$ διέκοψαν ένα ή περισσότερα από τα φάρμακα της μελέτης, λόγω ουδτεροπενίας. Αναφέρθηκε εμπύρετη ουδτεροπενία στο 20% των ασθενών που δεν έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (βλ. παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»). Η συχνότητα της εμπύρετης ουδτεροπενίας ήταν 13% σε ασθενείς που έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF. Σοβαρές λοιμώξεις και ευκαιριακές λοιμώξεις: Μονοθεραπεία: Σε κλινικές δοκιμές, σοβαρές λοιμώξεις και ευκαιριακές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 10% των ασθενών, σημασία ή ορμητική καταπίεξη εμφανίστηκαν σε $< 1\%$ των ασθενών. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ευκαιριακές λοιμώξεις ήταν έρπη (ζωστήρας και απλός έρπης). Συνδυαστική θεραπεία: Στις κλινικές δοκιμές του ADCETRIS ως συνδυαστική θεραπεία, εμφανίστηκαν σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων ευκαιριακών λοιμωδών, στο 15% των ασθενών. Σημεία, ουδτεροπενική οψημία, ορμητική καταπίεξη ή βακτηριαιμία εμφανίστηκαν στο 4% των ασθενών. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ευκαιριακές λοιμώξεις ήταν λοιμώξεις από τον ιό έρπητα. Περιφερική νευροπάθεια: Μονοθεραπεία: Σε κλινικές δοκιμές εμφανίστηκε νευροπάθεια οφειλόμενη στη θεραπεία στο 57% του πληθυσμού, περιφερική κινητική νευροπάθεια εμφανίστηκε στο 13% των ασθενών. Η περιφερική νευροπάθεια οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας στο 15%, σε μείωση της δόσης στο 15% και σε καθυστέρησης της δόσης στο 16% των ασθενών. Για τους ασθενείς που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, ο διάμεσος χρόνος έναρξης εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας ήταν 12 εβδομάδες. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας για τους ασθενείς που διέκοψαν λόγω περιφερικής νευροπάθειας ήταν 11 κύκλοι. Ανάμεσα στους ασθενείς που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, στις βασικές μελέτες φάσης 2 (SG035-0003 και SG035-0004) και στις τυχοποιημένες μελέτες μονοθεραπείας φάσης 3 (SGN35-005 και C2501), ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης από το τέλος της θεραπείας μέχρι την τελευταία αξιολόγηση κυμάνθηκε από 48,9 έως 98 εβδομάδες. Κατά τον χρόνο της τελευταίας αξιολόγησης, οι περισσότεροι ασθενείς (82-85%) που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια είχαν υποχώρηση ή βελτίωση των συμπτωμάτων της περιφερικής νευροπάθειας. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη μέχρι την υποχώρηση ή βελτίωση όλων των συμπτωμάτων κυμάνθηκε από 16 έως 23,4 εβδομάδες. Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτικό HL ή sALLL που υποβλήθηκαν σε επανληπτική θεραπεία με ADCETRIS (SGN35-006), η πλειονότητα των ασθενών (80%) παρουσίασε επίσης βελτίωση ή υποχώρηση των συμπτωμάτων της περιφερικής νευροπάθειας κατά τον χρόνο της τελευταίας αξιολόγησης. Συνδυαστική θεραπεία: Στην κλινική δοκιμή του ADCETRIS ως συνδυαστική θεραπεία με AVD, νευροπάθεια που έρχετο άμεσα αντιμετώπισης εμφανίστηκε στο 67% του πληθυσμού. Περιφερική κινητική νευροπάθεια εμφανίστηκε στο 11% των ασθενών. Η περιφερική νευροπάθεια οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας στο 7%, σε μείωση της δόσης στο 21% και σε καθυστέρησης δόσεων στο 1% των ασθενών. Σε ασθενείς που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, ο μέσος χρόνος έναρξης εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας ήταν 8 εβδομάδες. Οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω περιφερικής νευροπάθειας έλαβαν ένα διάμεσο 8 δόσεων ADCETRIS + AVD (A+AVD) πριν από τη διακοπή ενός ή

περισσότερων παραγόντων. Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης από την ολοκλήρωση της θεραπείας έως την τελευταία αξιολόγηση ήταν περίπου 286 εβδομάδες. Κατά τη χρονική στιγμή της τελευταίας αξιολόγησης, οι περισσότεροι από τους ασθενείς (86%) που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια είχαν ίση ή βελτίωση ως προς τα συμπτώματά τους από την περιφερική νευροπάθεια. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη έως την ίση ή βελτίωση από τα συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας ήταν 17 εβδομάδες (έως από 0 εβδομάδες έως 283 εβδομάδες). Στην κλινική δοκιμή του ADCETRIS ως συνδυαστική θεραπεία με CHP, νευροπάθεια που έρχετο άμεσα αντιμετώπισης εμφανίστηκε στο 52% του πληθυσμού. Περιφερική κινητική νευροπάθεια εμφανίστηκε στο 9% των ασθενών. Η περιφερική νευροπάθεια οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας στο 1%, σε μείωση της δόσης στο 7% και σε καθυστέρησης δόσεων σε $< 1\%$ των ασθενών. Σε ασθενείς που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, ο μέσος χρόνος έναρξης εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας ήταν 9,1 εβδομάδες. Οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω περιφερικής νευροπάθειας έλαβαν ένα διάμεσο 5 δόσεων ADCETRIS + CHP (A+CHP) πριν από τη διακοπή ενός ή περισσότερων παραγόντων. Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης από το τέλος της θεραπείας έως την τελευταία αξιολόγηση ήταν περίπου 177 εβδομάδες. Κατά τη χρονική στιγμή της τελευταίας αξιολόγησης, το 64% των ασθενών που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια είχαν ίση ή βελτίωση ως προς τα συμπτώματά τους από την περιφερική νευροπάθεια. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη έως την ίση ή βελτίωση από τα συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας ήταν 19,0 εβδομάδες (έως από 0 εβδομάδες έως 205 εβδομάδες). Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση: Μονοθεραπεία: IRR, όπως κεφαλαλγία, εζάνθημα, οσφυαλγία, έμετος, ρίγη, ναυτία, δύσπνοια, κνημμός και βήχας αναφέρθηκαν στο 12% των ασθενών. Έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις (βλ. Παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Τα συμπτώματα της αναφυλακτικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν κνίδωση, αγγειοοίδημα, υπόταση και βρογχόσπασμο, χωρίς όμως να περιορίζονται σε αυτά. Συνδυαστική θεραπεία: IRR όπως κεφαλαλγία, εζάνθημα, οσφυαλγία, έμετος, ρίγη, ναυτία, δύσπνοια, κνημμός, βήχας, άλγος της θέσης έγχυσης και πυρετός αναφέρθηκαν στο 8% των ασθενών. Έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις (βλ. Παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Τα συμπτώματα της αναφυλακτικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν κνίδωση, αγγειοοίδημα, υπόταση και βρογχόσπασμο, χωρίς όμως να περιορίζονται σε αυτά. Ανοσοανομία: Σε κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς εξετάζονταν περιοδικά για αντισώματα στη μπεντιουζιμάβη βελτιώνη χρησιμοποιώντας μια ευαίσθητη ανοσοδοκιμασία ηλεκτροχημειοφωταίλαξης. Παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση σε ασθενείς με αντισώματα στη μπεντιουζιμάβη βελτιώνη σε σχέση με τους ασθενείς των οποίων τα αποτελέσματα των δοκιμών ήταν παροδικά θετικά ή αρνητικά. Η παρουσία αντισωμάτων στην μπεντιουζιμάβη βελτιώνη δε συσχετίστηκε με κλινικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της μπεντιουζιμάβης βελτιώνη στον ορό και δεν είχε σαν αποτέλεσμα μείωση της αποτελεσματικότητας της μπεντιουζιμάβης βελτιώνη. Παρόλο που η παρουσία αντισωμάτων στην μπεντιουζιμάβη βελτιώνη δεν συνεπάγεται απαραίτητα την ανάπτυξη IRR, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση IRRs σε ασθενείς με επίμονα θετική τιμή αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (ADA) σε σχέση με ασθενείς που είχαν παροδικά θετική τιμή ADA και ποτέ θετική τιμή ADA. Μελέτη μονοθεραπείας C25002: Υπήρξε τάση αυξημένη κάθαρση της μπεντιουζιμάβης βελτιώνη σε παιδιατρικούς ασθενείς επιβεβαιωμένα θετικούς για ADA. Μηνδ ασθενείς ηλικίας < 12 ετών (0 από 11) και 2 ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών (2 από 23) κατέστησαν επίμονα θετικοί για ADA. Μελέτη συνδυαστικής νευροπάθειας C25004: Το ποσοστό θετικότητας ADA στη μελέτη C25004 ήταν χαμηλό. Από τους 59 ασθενείς, 4 ασθενείς (ηλικίας ≥ 12 ετών) κατέστησαν παροδικά θετικοί σε ADA και κανένας ασθενής δεν κατέστη επίμονα θετικός σε ADA. Λόγω του μικρού αριθμού παροδικά θετικών σε ADA ασθενών, η επίπτωση των ADA στην αποτελεσματικότητα δεν είναι καταληκτική. Παιδιατρικός πληθυσμός, Μελέτη μονοθεραπείας C25002: Η ασφαλεία αξιολογήθηκε σε μια μελέτη φάσης 1/2 σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 7-17 ετών ($n = 36$) με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτικό HL και sALLL. Σε αυτή τη μελέτη σε 36 ασθενείς, δεν αναφέρθηκαν νέα θετικά ασφαλείας. Μελέτη συνδυαστικής νευροπάθειας C25004: Η ασφαλεία αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική δοκιμή ανοικτής επήρασης σε 59 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6-17 ετών με προηγούμενη μη αντιμετωπιζόμενο κλασσικό CD30+ HL προχωρημένου σταδίου σε συνδυασμό με χημιοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτή τη μελέτη δεν αναφέρθηκαν νέοι λόγοι ανησυχίας για την ασφαλεία. Η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση που αναφέρθηκε σε αυτή τη μελέτη ήταν η εμπύρετη ουδτεροπενία (17%). Η προφύλαξη με G-CSF εξετάστηκε ως ενδοχόμενο κατά την κρίση του ιατρού. Συμβάντα περιφερικής νευροπάθειας (σύμφωνα με το τυποποιημένο ερώτημα MedDRA) αναφέρθηκαν στο 24% των παιδιατρικών ασθενών σε αυτή τη μελέτη. Ηλικιωμένοι: Μονοθεραπεία: Το προφίλ ασφαλείας σε ηλικιωμένους ασθενείς γενικά συμμοδίζει με αυτό των ενήλικων ασθενών. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι σε συμβάντα όπως πνευμονία, ουδτεροπενία και εμπύρετη ουδτεροπενία. Συνδυαστική θεραπεία: Σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 60 ετών, $n = 186$ [21%]), η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια σε όλους τους βραχύνες της θεραπείας. Αναφέρθηκαν περισσότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και τροποποιήσεις δόσης (συμπεριλαμβανομένων καθυστερήσεων, μειώσεων και διακοπών δόσεων) σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό της μελέτης. Η προχωρημένη ηλικία ήταν παράγοντας κίνδυνου για την εμφάνιση εμπύρετης ουδτεροπενίας στους ασθενείς και στους δύο βραχύνες. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF εμφάνισαν μικρότερη επίπτωση ουδτεροπενίας και εμπύρετης ουδτεροπενίας σε σύγκριση με αυτούς που δεν έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδεας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μέσα: **Ελλάδα:** στο Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογών 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 204380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστοτόπος: <http://www.emea.europa.eu>. **Κύπρος:** των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: +357 22608669, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Dania, medinfo@EMA@takeda.com. **Τοπικός αντιπρόσωπος της Άδεας Κυκλοφορίας στην Ελλάδα:** TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε, Τηλ: +30 210 6387800. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/12/794/001. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΡΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 11/2022. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** ΜΕ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ. ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΧΡΗΣΗ ΑΠΟ ΓΙΑΤΡΟ ΜΕ ΚΑΤΑΛΛΗΛΗ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΕΜΠΕΙΡΙΑ.



GENERAL INFORMATION

› Meeting dates and venue

May 18th-20th, 2023

Porto Palace Hotel, Thessaloniki, Greece

(65, 26th Oktovriou Avenue, Port 54628, tel.:+30 2310 504504, www.portopalace.gr)

› Abstract awards

Eight (8) of the submitted abstracts will be oral presentations and they will be presented in the plenary session. A three-member evaluation committee will evaluate the best plenary paper. The rest papers will be presented as e-posters.

Prize award for the best plenary paper: 500,00€

› Official language

English will be the official language of the congress. No simultaneous translation will be provided.

› Certificate of attendance

The certificates will be send via email by the end of the meeting and as soon as the evaluation form will be submitted to the meeting secretariat.

› Congress badge

It is mandatory for the delegates to show their congress badge at the entrance of the meeting halls in order to calculate their attendance time in all sessions.

› Exhibition

There will be an exhibition of medical equipment and pharmaceutical products at the meeting venue.

› Presentations-Technical support

Available visual equipment for all presentations will be through power point presentation. Presentations must be uploaded at the technical secretariat one hour prior to the presentation. The use of personal computers will not be feasible.



› Registration fees

Registration type	Cost
Specialists	100,00 €
Residents	50,00 €
Other health professionals	60,00 €
Nurses	30,00€
Undergraduate students*	10,00 €

* Kindly please note that there is no possibility of covering by the pharmaceutical companies. Students should cover the registration fees on their own.

24% VAT is not included in the above registration rates

Registration fees include:

- Admission to the scientific sessions
- Congress material
- Certificate of attendance
- Admission to the exhibition area

› Meeting secretariat



Global Events
...makes the difference!
Conference & Event Management

Thessaloniki: 50A Stadiou Str. 55534 Pilea, Thessaloniki, Greece

Tel.: +30 2310 247743, +30 2310 247734, e-mail: info@globalevents.gr

Athens: 2 Valestra str. & 168 A. Syngrou Av., 17671 Kallithea, Athens, Greece

Tel.: +30 210 3250260, e-mail: athens@globalevents.gr

www.globalevents.gr



Organizer
Cyprus Society of Hematology

Under the auspices of
Hellenic Society of Hematology and Blood Transfusion

5th GRECO - ISRAELI HEMATOLOGY MEETING

18-20 MAY 2023

PORTO PALACE HOTEL
Thessaloniki
Greece

ACKNOWLEDGEMENTS

The Organizing Committee of the Meeting would like to acknowledge the following companies

abbvie

AMGEN®

 **astellas**
Leading Light for Life

AstraZeneca 

 Bristol Myers Squibb™

 **DEMO ABEE**
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

 **FARAN**

 **GENESIS**
pharma

GSK

janssen  Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*



Organizer
**Cyprus Society
of Hematology**

Under the auspices of
**Hellenic Society of Hematology
and Blood Transfusion**

5th GRECO - ISRAELI HEMATOLOGY MEETING

18-20
MAY 2023

PORTO PALACE HOTEL
Thessaloniki
Greece

ACKNOWLEDGEMENTS



ONCOLOGY



Organizer
Cyprus Society of Hematology

Under the auspices of
Hellenic Society of Hematology
Israel Society of Hematology and Blood Transfusion

5th GRECO - ISRAELI HEMATOLOGY MEETING

18-20 MAY 2023

PORTO PALACE HOTEL
Thessaloniki
Greece

NOTES

A series of horizontal dotted lines for taking notes.

Kyprolis®
(carfilzomib) Powder
for solution
for infusion

Για τους ασθενείς
με πολλαπλό μυέλωμα
στην 1η υποτροπή:

Επιλέξτε το KYPROLIS®
ως οδηγό στο “θεραπευτικό μονοπάτι”¹

Θεραπευτικές ενδείξεις:

Το Kyprolis® σε συνδυασμό με δαρατουμουμάμπη και δεξαμεθαζόνη, με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ή μόνο με δεξαμεθαζόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.¹

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

Λιανική τιμή: KYPROLIS PD.SOL.INF 60MG/VIAL BTx1 VIAL: 1043.76 €

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα
συμπληρώνοντας την “ΚΥΠΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ”

Αναφέρετε κάθε ύποπτη ανεπιθύμητη ενέργεια σύμφωνα με το εθνικό σύστημα
αποφοράς στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενέργειων του Εθνικού Οργανισμού
Φαρμάκων (ΕΟΦ) Τηλ. 2132040380, Fax 2106549585, με τη χρήση της Κίτρινης
Κάρτας Διάθεσης και στην ιστοσελίδα του ΕΟΦ www.eof.gr για έντυπη ή
ηλεκτρονική υποβολή ή αναλλακτικά στην AMGEN Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 2103447000.

GRC-171-1222-80001



1. Kyprolis® (carfilzomib) Περίληψη
Χαρακτηριστικών Προϊόντος.

Για περισσότερες πληροφορίες,
συμβουλευθείτε την Περίληψη
Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
σκανάροντας το QR code.

AMGEN®

AMGEN HELLAS ΕΠΕ
Αγ. Κωνσταντίνου 59-61
Green Plaza, κτίριο Γ, 15 124 Μαρούσι
Τηλ: 210 3447000 - Fax: 210 3447050
Email: info@amgen.gr, www.amgen.gr

