

стрировало существенное увеличение эффективности в случае применения ММСК. Также было продемонстрировано, что воздействие инфракрасным излучением на капсулы для их вскрытия увеличивает эффект в 2-4 раза благодаря одновременному высвобождению цитостатика из капсул.

## Выводы

Таким образом, была разработана система доставки лекарственных препаратов, которая была способна обеспечить высокие локальные концентрации действующего

вещества в зоне опухоли и продемонстрировала в несколько раз большую эффективность *in vitro* по сравнению со свободным препаратом.

## Ключевые слова

Микро- и нанокапсулы, таргетная доставка, противоопухолевые препараты, интернализация, мезенхимные стромальные клетки, миграция, фармакокинетика, синтез, культивирование, клетки-носители.

# Nivolumab combined with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma patients

Olga V. Pirogova, Elena I. Darskaya, Valentina V. Porunova, Olga V. Kudyasheva, Elena V. Babenko, Natalia B. Mikhailova, Boris V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Olga V. Pirogova

E-mail: dr.pirogova@gmail.com, porunovavv@gmail.com

## Introduction

Patients with multiple myeloma (MM) who do not achieve complete response (CR), or very good partial response (VGPR) after primary therapy, including autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT), have short time to progression. Preclinical and clinical evidence suggests that the immune checkpoint programmed death-1 (PD-1) receptor/PD-1 ligand axis plays an important role in suppressing immune surveillance against MM, but monotherapy with anti-PD-1 antibody was not effective in patients with MM. We hypothesized that the administration of nivolumab (anti-PD-1 antibody) during the lymphodepleted state post-ASCT can improve therapeutic efficacy in MM. Our aim was to evaluate the efficacy and safety of the checkpoint inhibitor nivolumab in combination with ASCT.

## Patients and methods

We conducted a phase 1-2, single-arm study of nivolumab with ASCT in MM patients who had not achieved pre-AHCT less than VGPR after induction therapy (trial NCT03292263). Nivolumab was administered 100 mg IV at the fixed dose on day -3 before and day +17 after ASCT. The primary endpoint was overall response rate (ORR). Patients aged 18-70 years with MM, of any molecular risk group and with clinical status below VGPR after induction therapy were eligible and received high-dose melphalan (140-200 mg/m<sup>2</sup> I.V.). Four patients received tandem ASCT with nivolumab.

## Results

Currently, 16 patients were enrolled, including 9 males and 7 females with the median age of 55 (range, 45-62 years old). The median follow-up was 12 months (range, 7-19). Three patients (19%) had light chain MM, three patients (19%) had IgA, ten patients (62%) exhibited IgG MM. All patients received a triple-agent primary therapy, a median of 6 cycles (range, 4-9). Ten patients had partial response

(PR), two patients had stable disease (SD) and four had progressive disease (PD) prior to ASCT. Among these 16 patients, grade 4 toxicity was observed in one patient (autoimmune thrombocytopenia after engraftment); grade 3 toxicity was observed in 3 patients (1 patient with infusion reaction, 1 patient with colitis, 1 patient with neurotoxicity). There were no primary or secondary graft failure cases, and the median time to neutrophil and platelet engraftment was 12 days (range, 10-17) and 14 days (range, 9-18), respectively. At day+100 after ASCT, we evaluated response by serology and bone marrow (BM) study (morphology and flow cytometry), ORR was 56% (9/16): the CR rate was 31% (5/16), 19% (3/16) achieved VGPR, one patient (6%) achieved PR. 19% (3/16) maintained PR, 1 patient maintained SD. One of four patients with progressive disease did not achieve response. One of nine patients was relapsed. Two patients received second ASCT without nivolumab, one of them achieved CR after second ASCT. At this time all the patients are alive.

## Conclusion

Preliminary results of nivolumab addition to ASCT show relative safety of the therapy. Our pilot study in patients without adequate response before ASCT demonstrate encouraging results of nivolumab combination with ASCT. The efficacy of this combination requires further investigation.

## Keywords

Autologous hematopoietic stem cell transplantation, nivolumab, multiple myeloma.

## Использование ниволумаба в комбинации с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой

Ольга В. Пирогова, Елена И. Дарская, Валентина В. Порунова, Ольга В. Кудяшева, Елена В. Бабенко, Наталья Б. Михайлова, Борис В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### Введение

Пациенты с множественной миеломой (ММ), не достигшие полного ответа (ПО) или очень хорошего частичного ответа (ОХЧО) после индукционной терапии, включая аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), прогрессируют в короткие сроки от проведенной терапии. Доклинические и клинические данные свидетельствуют о том, что блокада контрольных точек рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-1)/лиганда PD-1 играет важную роль в подавлении иммунного надзора при ММ, но монотерапия антиPD-1 антителами не показала эффективности у данных пациентов. Мы предположили, что введение ниволумаба (анти-PD-1-антитела) во время лимфодеплеции после ауто-ТГСК может улучшить его терапевтическую эффективность при лечении пациентов с ММ. Цель работы состояла в оценке эффективности и безопасности ингибитора контрольной точки ниволумаба в сочетании с ауто-ТГСК.

### Пациенты и методы

Нами проводится 1-2 фаза одноцентрового исследования применения ниволумаба в комбинации с ауто-ТГСК у пациентов с ММ, не достигших пред ауто-ТГСК ответ ниже ОХЧО (NCT03292263). Доза ниволумаба составляла 100 мг внутривенно в фиксированной дозе на день -3 и в день +17 после ауто-ТГСК. Основной конечной точкой была оценка общей частоты ответов (ОЧО). Пациентам в возрасте 18-70 лет с ММ, из любой группы молекулярного риска и с менее чем ОХЧО после индукционной терапии проводилась высокодозная химиотерапия с включением мелфалана (140-200 мг/м<sup>2</sup> в/в). У четырех пациентов была выполнена тандемная ауто-ТГСК с ниволумабом.

### Результаты

В настоящее время в исследование включены 16 пациентов, 9 мужчин и 7 женщин с медианой возраста 55 лет (диапазон 45-62 г.). Медиана наблюдения составила 12 месяцев (диапазон 7-19 мес.). Из этих пациентов три пациента (19%) были с ММ с секрецией легких цепей, три пациента (19%) – с IgA М и десять (62%) – с IgG ММ.

Все пациенты получали первичную трехкомпонентную терапию, в среднем, по 6 циклов (диапазон 4-9). Десять пациентов перед ауто-ТГСК достигли частичного ответа (ЧО), два пациента – только стабилизации заболевания, и у четырех пациентов была прогрессия до аутоТГСК. Среди этих 16 пациентов наблюдались токсические осложнения: 4-й степени – у 1 пациента (аутоиммунная тромбоцитопения после приживления), токсичность 3-й степени – у 3 пациентов (у 1 пациента трансфузионная реакция, 1 случай колита, и нейротоксичности). Средний срок до приживления нейтрофилов и тромбоцитов составляло 12 дней (диапазон 10-17) и 14 дней (диапазон 9-18), соответственно. В день +100 после аутоТГСК мы оценивали ответ с помощью серологического исследования сыворотки крови и исследования костного мозга (КМ) (морфологии и проточной цитометрии). ОЧО составила 56% (9/16), частота ПО – 31% (5/16); у 19% (3/16) достигнут ОХЧО, 1 пациент (6%) достиг ЧО, 19% (3/16) сохранили ЧО, и у 1 пациента сохранялась стабилизация заболевания. Один из четырех прогрессирующих до ауто-ТГСК пациентов не достиг ответа. У одного из девяти пациентов произошел рецидив. Двум пациентам проведена повторная ТГСК без ниволумаба и один из них достиг ПО после второй ауто-ТГСК. В настоящее время все пациенты живы.

### Заключение

Предварительные результаты добавления ниволумаба к ауто-ТГСК показывают относительную безопасность данной терапии. Наше пилотное исследование на пациентах без адекватного ответа до ауто-ТГСК демонстрирует обнадеживающие результаты комбинации ниволумаба и ауто-ТГСК. Эффективность этой комбинации требует дальнейшего изучения.

### Ключевые слова

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ниволумаб, множественная миелома.