

24. April 2014

Primärtherapie bei älteren MM-Patienten

Patienten mit neu diagnostiziertem, behandlungsbedürftigem Myelom, die für eine Melphalan-Hochdosistherapie nicht geeignet sind oder die diese Therapieform nicht wünschen, erhielten bislang meist Melphalan in Kombination mit Prednison (MP) nach dem Alexanian-Schema. Im vergangenen Jahrzehnt hat sich der Zusatz eines dritten Medikaments, einer immunmodulatorischen Substanz (IMiD) oder eines Proteasom-Inhibitors etabliert. Aktuelle Phase-III-Daten machen darüber hinaus deutlich, dass Postremissionstherapien auch bei älteren Patienten Qualität und Dauer des Therapieansprechens verbessern, was die Zeit bis zu einer erneuten Erkrankungsprogression (TTP) und das progressionsfreie Überleben (PFS) verlängert. In Zukunft könnten aber auch Regime ohne Alkylanzien Bedeutung erlangen.

Das Multiple Myelom ist die zweithäufigste hämatologische Neoplasie. Zwei Drittel der Patienten sind zum Zeitpunkt des erstmaligen Therapiebedarfs älter als 65 Jahre. Bis vor wenigen Jahren war Melphalan die alleinige Basis der Primärtherapie und wurde im Anschluss an eine zytoreduktive Induktionstherapie möglichst in dosisintensivierter Form als "Melphalan-Hochdosistherapie" mit nachfolgender Retransfusion autologer Blutstammzellen durchgeführt. Traditionell wird die Wahl der Primärtherapie für "ältere" Patienten weniger durch das kalendarische Lebensalter als durch die Eignung für eine Melphalan-Hochdosistherapie bestimmt. Kriterien für eine Eignung zur Hochdosistherapie sind gut etabliert. Patienten, die hierfür nicht geeignet erschienen (z.B. aufgrund von Komorbiditäten) oder die diese (stationär durchzuführende) Therapieform nicht wünschten, erhielten konventionell dosiertes Melphalan in Kombination mit Prednison (MP) nach dem Alexanian-Schema für die Dauer von durchschnittlich 6-8 Therapiezyklen, zwei Zyklen über das Erreichen einer Remission hinaus. Im vergangenen Jahrzehnt hat sich der Zusatz eines dritten Medikaments, einer immunmodulatorischen Substanz (IMiD) oder eines Proteasom-Inhibitors zu MP etabliert. Aktuelle Phase-III-Daten machen darüber hinaus deutlich, dass Postremissionstherapien auch bei älteren Patienten die Qualität und die Dauer des Therapieansprechens verbessern, was die TTP und das PFS verlängert. Das genaue Therapieschema, die optimale Dosis insbesondere der neuen Medikamente und die Dauer der Post-remissionstherapie sind Gegenstand aktuell laufender Studien.

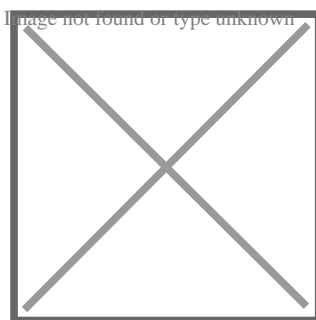
Zwar ist die Lebenserwartung von Myelompatienten durch die neuen Kombinationen erheblich verbessert worden; die potenziellen Nebenwirkungen der Substanzen erfordern jedoch eine sorgfältige Begleitung insbesondere der älteren Patienten, um deren Lebensqualität während der Therapie mit neuen Substanzen zu erhalten. Neben der Optimierung der Kombinationen in der Primärtherapie entwickelt sich derzeit die Behandlung des MM von einer unspezifischen zytostatischen Therapie zu einer zielgerichteten Therapie spezifischer biologischer Aspekte maligner Plasmazellen (Tabelle 1) (1).

Melphalan/Prednison + Thalidomid (MPT)

Sieben randomisierte Studien haben Melphalan/Prednison-Thalidomid (MPT) mit der Standardtherapie MP verglichen. Die Rate der partiellen Remissionen (PR) für MPT lag bei 42% bis 76% verglichen mit 28% bis 48% mit MP und das progressionsfreie Überleben bei 14 bis 28 Monaten gegenüber 10 bis 19 Monaten mit MP. Die verlängerte Erkrankungskontrolle führte jedoch nur in 3 der 6 Studien zu einem Überlebensgewinn auf 37 bis 52 Monate gegenüber 28 bis 32 Monaten. Eine Metaanalyse von 1.682 Patienten in 6 dieser Studien resultierte in einer um 5,4 Monate signifikant verlängerten Progressionsverzögerung (hazard ratio [HR]=0,67; 95% CI 0,55-0,80) und einem Gewinn an Überlebenszeit an der Grenze zur statistischen Signifikanz (6,6 Monate Gewinn, HR=0,82; 95% CI 0,66-1,02) (2). Auf der Basis dieser Ergebnisse wird derzeit MPT als Standardtherapie für ältere, nicht transplantable Patienten angesehen. Patienten unter MPT bedürfen jedoch sorgfältiger Überwachung: Die Inzidenz von Grad 3/4 Neuropathien (PNP) lag bei 13%; 6% erlitten eine tiefe Venenthrombose, weswegen heute für die Dauer der ersten 4 Monate der Therapie eine prophylaktische Antikoagulation empfohlen wird (3).

Melphalan/Prednison + Lenalidomid (RMP [-R])

Lenalidomid anstelle von Thalidomid in Kombination mit MP mit nachfolgender Lenalidomid-Erhaltung (RMP-R) wurde randomisiert verglichen mit MP und mit RMP, wobei bei letzterem Regime der Zusatz von Lenalidomid auf die 9 Therapiezyklen der MP-Therapie begrenzt war. Im Vergleich zu MP war sowohl die Gesamt-Remissionsrate als auch die Rate kompletter Remissionen (CR) unter RMP etwas höher (77% versus 50%; CR-Rate 18% versus 5%). Die häufigsten Nebenwirkungen dieses Regimes waren Neutropenien (36% Grad 4) Thrombozytopenien (13% Grad 4) und Infektionen (15% Grad 4). Es gab keinen Unterschied in der medianen Progressionsfreiheit zwischen RMP und MP. Der Vorteil dieses Regimes resultiert aus einem Erhaltungseffekt von Lenalidomid (RMP-R) (4).



Tab. 1: Substanzgruppen und Substanzen in der Therapie des Multiplen Myeloms.

Melphalan/Prednison + Bortezomib (VMP [T-VT])

Im Rahmen der VISTA-Studie wurde MP in Kombination mit dem intravenös verabreichten Proteasom-Inhibitor Bortezomib (VMP) mit MP alleine verglichen. VMP war MP überlegen hinsichtlich der Gesamtansprechrate (71% versus 35%; $p < 0,01$), der CR-Rate (30% versus 4%; $p < 0,001$) und der Zeit bis zu einer erneuten Erkrankungsprogression (TTP: 24,0 versus 16,6 Monate; $p < 0,001$). Von der ersten Analyse nach einer medianen Nachbeobachtung von 16,3 Monaten an (5, 6) bis zur letzten Aktualisierung nach median 60 Monaten (7) bestand für VMP ein signifikanter Überlebensvorteil in Form einer Überlebensverlängerung von zuletzt 13,3 Monaten

gegenüber MP (HR=0,695; p=0,004; medianes Überleben 56,6 versus 43,1 Monaten). Allerdings führte der Zusatz von Bortezomib auch zu mehr Grad 3/4 Nebenwirkungen, insbesondere PNP (14%) und gastrointestinale Nebenwirkungen (14%). Zur Verhinderung einer Herpes-zoster-Reaktivierung ist eine antivirale Prophylaxe erforderlich.

Trotz der überzeugenden Überlebensdaten von VMP waren die Nebenwirkungen zunächst ein Problem. Nachfolgende Studien legten dann nahe, Bortezomib jenseits des ersten Therapiezyklus nur noch ein Mal wöchentlich zu verabreichen ("Bortezomib weekly"). Die PNP-Rate lag damit nach 6 Therapiezyklen nur noch bei 7% bei einer Gesamtansprechrate von 80% (20% CR). Nach einer Erhaltungstherapie mit VT oder VP lag das progressionsfreie Überleben bei 37 Monaten, das Gesamtüberleben bei 60 Monaten (8).

Eine weitere Reduktion der Neurotoxizität ist durch subkutane Gabe möglich, die heute weithin Standard ist (9).

Die italienische GIMEMA-Gruppe erzielte vergleichbare Ergebnisse im Rahmen einer randomisierten Studie, in der VMP (9 Zyklen) mit VMPT verglichen wurde; nachfolgend Erhaltungstherapie mit VT. Nach anfänglicher Bortezomib-Gabe zwei Mal pro Woche wurde das Protokoll im Verlauf hinsichtlich Bortezomib-Gaben auf lediglich eine Gabe pro Woche modifiziert. Die Inzidenz an Grad 3 oder 4 PNP im VMP- und VMPT-Arm lag bei 5% bzw 8%. Der Zusatz einer vierten Substanz - Thalidomid - zu VMP sowie die nachfolgende Erhaltungstherapie mit VT verbesserte die Ansprechrate von 81% auf 89% sowie die der kompletten Remissionen von 24% auf 38% (10).

Cyclophosphamid/Thalidomid/Dexamethason (abgeschwächt; CTDa)

In Großbritannien wurden Sicherheit und Effektivität von Cyclophosphamid als Alkylanz kombiniert mit Thalidomid und abgemildertem Dexamethason (CTDa) als Primärtherapie bei älteren Myelompatienten mit MP verglichen (11). Zwar verdoppelte CTDa die Ansprechrate (64% versus 33%), das Überleben war jedoch unter beiden Therapien vergleichbar. Dabei traten unter CTDa häufiger thromboembolische Ereignisse, Neuropathien, Infektionen und Obstipation auf, weswegen eine besonders genaue Überwachung der Patienten unter dieser Therapie erforderlich ist. Die Studiengruppe ersetzt aktuell Thalidomid in dieser Kombination durch Lenalidomid.

Bendamustin/Predniso(lo)n +/- X

Auf Basis der Arbeiten von Pönisch hat Bendamustin im deutschsprachigen Raum eine lange Tradition in der Therapie des Multiplen Myeloms. Randomisiert verglichen mit MP war unter Bendamustin/Prednison (BP) die CR-Rate höher (32% versus 13%; p=0,007) und die Zeit bis zu einer erneuten Erkrankungsprogression tendenziell länger (14 Monate versus 10 Monate; p=0,020) (12). Die Nebenwirkungen beider Regime waren vergleichbar: Myelosuppression, Übelkeit und Erbrechen waren die häufigsten Nebenwirkungen. Bedeutsam ist, dass beide Substanzen, Melphalan ebenso wie Bendamustin, bei intravenöser Gabe im konventionellen Dosisbereich keine Alopezie verursachen. Für Bendamustin ist keine Dosismodifikation bei Niereninsuffizienz erforderlich. Mehrere kleinere Studien haben Triplets aus BP in Kombination mit einem IMiD bzw. einem Proteasom-Inhibitor evaluiert. Eine formelle Dosisfindung für eines der Triplets liegt jedoch nicht vor.

Gegenwärtig werden Carfilzomib und Ixazomib als Proteasom-Inhibitoren der zweiten Generation prospektiv evaluiert.

Primärtherapie-Regime ohne Alkylanzien: Thalidomid

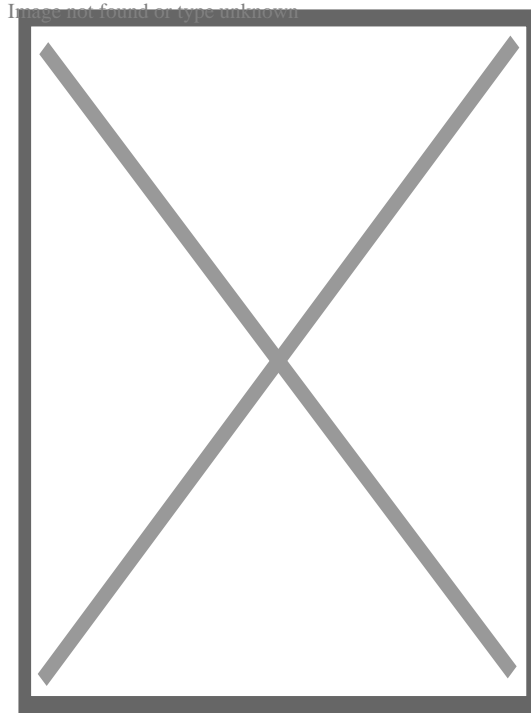
Auf der Basis von zwei randomisierten Studien ist die Kombination Thalidomid/Dexamethason (TD) in den USA für die Primärtherapie zugelassen. Im Vergleich mit MP erzielte TD mehr Remissionen bei älteren Patienten (68% versus 60%; $p=0,002$). Da das mediane Überleben insbesondere bei über 75-jährigen Patienten toxizitätsbedingt jedoch schlechter als unter MP war, kommt TD für diese Altersgruppe allenfalls in reduzierter Dosis und bei sorgfältiger supportiver Therapie in Frage (medianes Überleben TD 41,5 Monate versus MP 49,4 Monate; $p=0,024$) (13).

Die spanische PETHEMA-Gruppe verglich täglich 100 mg Thalidomid plus Prednison plus Bortezomib in dem gleichen reduziert-intensiven Bortezomib-Schema wie im vorangegangenen Abschnitt (VTP) mit VMP als Induktion. Nach 6 Therapiezyklen lag die Gesamtsprechrate (ORR) bei 81%, darunter 28% CR; Neuropathien \geq Grad 3 traten bei 9% der Patienten auf (8).

Primärtherapie-Regime ohne Alkylanzien: Lenalidomid

Das IMiD Lenalidomid kombiniert mit Dexamethason ist einer alleinigen Dexamethason-Therapie überlegen: In einer randomisierten Studie der Southwest Oncology Group (SWOG) war die ORR und die Progressionsfreiheit nach 12 Monaten unter Len/Dex besser; es fand sich jedoch kein Überlebensunterschied, möglicherweise aufgrund eines Crossover Designs (14).

Dabei besteht heute zunehmend Bewusstsein für die Dexamethason-Dosis, die für die Verträglichkeit dieser Kombination insbesondere bei älteren Patienten entscheidend ist. Eine zentrale Studie in der Entwicklung der Therapie älterer Myelompatienten ist die sog. E3A04-Studie der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), im Rahmen derer Lenalidomid kombiniert mit Hochdosis-Dexamethason (RD) mit Lenalidomid in Kombination mit Niedrigdosis-Dexamethason (Rd) in der Primärtherapie verglichen wurde (15). In diese Studie wurden sowohl jüngere Transplantationskandidaten aufgenommen als auch ältere Patienten, für die diese Kombination die definitive Therapie darstellte. Jüngeren Patienten wurde nach vier Therapiezyklen eine Hochdosistherapie und eine Stammzelltransplantation angeboten. Während RD eine höhere Gesamtsprechraterate erzielte (79% versus 68%; $p=0,008$) war das 1-Jahres-Überleben mit Rd besser. Ein Überlebensvorteil mit der reduzierten Dexamethason-Dosis fiel insbesondere bei älteren Patienten über 65 Jahre auf. Dieser Unterschied war zumindest teilweise auf die Nebenwirkungen von Hochdosis-Dexamethason zurückzuführen: Häufiger unter RD als unter Rd waren insbesondere venöse Thromboembolien (VTE) mit 26% versus 12%, Infektionen 16% versus 9% und Fatigue 15% versus 9%. Aufgrund der hohen Effektivität und Sicherheit ist Rd in den USA zu einem neuen Standard in der Primärtherapie von Patienten mit Multiplem Myelom geworden.



Tab. 2: Empfehlungen zur Dosisadaptation in Abhängigkeit von Lebensalter und Toxizität (erweitert und modifiziert nach (17)).

Brauchen ältere Patienten auch weiterhin ein Alkylans?

Die spanische PETHEMA-Gruppe verglich VMP mit VTP, um den besseren Kombinationspartner für Bortezomib herauszufinden, ein Alkylans oder ein IMiD. VTP war etwas effektiver (CR-Rate VTP - VMP 28% versus 20%) aber auch toxischer (11% kardiale Ereignisse unter VTP, 0% unter VMP; 9% Grad 3/4 unter VTP, 7% unter VMP) (8).

In der Phase-IIIb-UPFRONT-Studie wurden Effektivität und Sicherheit von drei Bortezomib-basierten Induktionsregimen, zwei davon ohne Alkylanzien - Bortezomib + Dexamethason (VD) und Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTD) - und VMP verglichen (16). Der Anteil zumindest partieller Remissionen war am höchsten unter VTD (80% versus 73% mit VD). Ähnlich den Erfahrungen in der PETHEMA war VTD jedoch auch etwas neurotoxischer: 24% \geq Grad 3 PNP versus 19% unter VD und VMP. Daten zu zeitbezogenen Endpunkten oder zum Überleben liegen aus dieser Studie noch nicht vor. Auf der Basis dieser Studienergebnisse erscheint bislang Melphalan der bessere Kombinationspartner für Bortezomib/Glukokortikoid zu sein als Thalidomid.

Für Lenalidomid als IMiD wird diese Frage aktuell in der IFM 07-01/MM-020-Studie untersucht. In dieser, auch FIRST-Trial genannten Studie wird eine Behandlung mit Rd bis zu Progression oder Intolerabilität mit Rd oder MPT über jeweils 18 Monate verglichen. Primärer Endpunkt ist PFS. Diese Studie wird unser Verständnis zur Therapiedauer und zum Stellenwert der Alkylanzien weiter verbessern.

Postremissionsstrategien halten das Myelom unter Kontrolle

Trotz der Verbesserungen der Primärtherapie rezidivieren die meisten Patienten. Bei jüngeren Patienten gibt es zunehmend Hinweise, dass Postremissionsstrategien - Konsolidierungen oder Erhaltungen - die Plasmazellen kontinuierlich supprimieren und so letztlich das Überleben verlängern. Für ältere Patienten ist jedoch in dieser

Situation eine sorgfältige Balance zwischen Effektivität, Tolerabilität und Praktikabilität besonders bedeutsam.

Erhaltungstherapie mit Thalidomid

Drei Studien haben eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid nach MPT untersucht (MPT-T). In allen drei Studien verlängerte die Erhaltung die Zeit bis zu einem Ereignis (TTP, PFS oder ereignisfreies Überleben [EFS]); eine Überlebensverlängerung auf 40 versus 31 Monate resultierte hier-aus nur in einer Studie ($p=0,05$). Auch war die Inzidenz von Grad ≥ 2 Neuropathien mit 54% hoch (2).

Auch in der bereits erwähnten MRC IX-Studie zu CTDA versus MPT wurde eine Erhaltung mit Thalidomid geprüft: Die Erkrankungskontrolle (PFS) durch eine Erhaltungstherapie war signifikant besser ($p=0,01$) ohne Auswirkungen auf das Überleben. Die Thalidomid-Erhaltung war nicht gut verträglich; die mediane Erhaltungsdauer lag bei lediglich 7 Monaten (11).

Auf der Basis dieser Daten erscheint eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid bei älteren Patienten nur in ausgewählten Fällen und niedriger Dosis empfehlenswert.

Erhaltungstherapie mit Bortezomib

Die bereits erwähnte spanische Studie zum Vergleich von VMP und VTP als Induktion schloss eine Erhaltungsphase mit entweder VT oder VP für eine Dauer von bis zu 3 Jahren an. Während der Erhaltung verbesserte sich die CR-Rate von 24% auf 42% mit einem leichten Vorteil für VT (46% versus 39%; $p=NS$). Das PFS lag bei 39 Monaten in der VT-Gruppe verglichen mit 32 Monaten im VP-Arm ($p=NS$). Das Überleben war unter VT tendenziell besser (69% versus 50% nach 5 Jahren). Beide Regime erschienen verträglich; lediglich PNP waren unter VT häufiger als unter VP (9% versus 3%) (8).

Auch in der oben diskutierten italienischen Studie, die VMPT als Induktionstherapie mit VMP verglich, schloss sich eine Erhaltungstherapie mit VT an. Die Rate kompletter Remissionen stieg auf 38% unter VMPT-VT an. Das mediane PFS unter VMPT-VT war mit 37 versus 27 Monaten unter VMP signifikant länger ($p<0,0001$), was zu einem signifikanten Überlebensgewinn führte (61% versus 51% nach 5 Jahren; $p=0,01$). In Italien war die Erhaltungstherapie mit VT problemlos tolerabel; \geq Grad 3 hämatologische Nebenwirkungen traten nur bei 3% der Patienten auf und \geq Grad 3 PNP bei 5% (10).

Erhaltungstherapie mit Lenalidomid

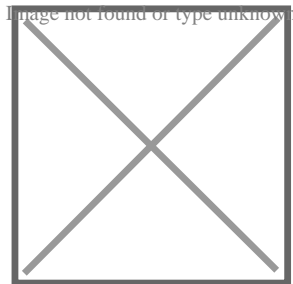
Effektivität und Sicherheit einer Dauertherapie mit Lenalidomid im Rahmen der Primärtherapie älterer oder für eine Hochdosistherapie ungeeigneter Patienten waren Gegenstand der klinischen Phase-III-Studie CC-5013-MM-015. Im Anschluss an eine Induktionstherapie mit RMP erhielten progressionsfreie Patienten randomisiert und doppelblind entweder eine Erhaltungstherapie mit 10 mg Lenalidomid (RMP-R) oder ein Placebo (RMP). Die Lenalidomid-Erhaltungstherapie ermöglichte eine signifikant längere Erkrankungskontrolle (PFS RMP-R 31,0 versus RMP 13,2 Monate; $p<0,001$), wogegen sich bislang noch keine Überlebensunterschiede fanden. Die Lenalidomid-Erhaltungstherapie war ebenso problemlos tolerabel wie Placebo (Grad 3/4 Thrombozytopenien, Neutropenien, VTE und Fatigue jeweils 1-3%). Allerdings fanden sich unerwartet 7% sekundäre primäre Malignome nach 3 Jahren, überwiegend akute Leukämien und Myelodysplasien (4). Zwar scheint der Benefit einer Erhaltungstherapie dieses Risiko zu überwiegen: Patienten, für die eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie infrage

kommt, müssen hierüber jedoch genau aufgeklärt werden.

Schlussfolgerung

Die Verfügbarkeit von Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid für Kombinationstherapien beim Multiplen Myelom hat unsere Behandlungsmöglichkeiten erheblich verbessert. MPT, CTDa, VMP und Rd repräsentieren neue Standards für die Primärtherapie älterer Patienten. RMP überzeugt nur mit nachfolgender Lenalidomid-Erhaltung (RMP-R). Bei den Triplets ist wichtig, mit einer Dreier-Kombination zu beginnen, die Patienten gut zu überwachen und bei Nebenwirkungen die etablierten Dosismodifikationsrichtlinien und supportiven Therapiemaßnahmen konsequent umzusetzen (Tab. 2). Es ist im Regelfall nicht ratsam, mit MP oder BP alleine zu beginnen und die dritte Substanz nur bei unzureichendem Therapieansprechen hinzuzugeben. Die gegenwärtigen Daten zur Therapiedauer sprechen für eine längere Behandlung bis zur Progression, zumindest jedoch für die Dauer von 18 Monaten, um die Erkrankungskontrolle zu verbessern. Ob sich dies auch auf das Überleben der Patienten auswirkt, wird erst eine längere Nachbeobachtung der laufenden Studien zeigen. Diese ist von besonderer Bedeutung, denn gerade für ältere Patienten, die sich bereits biologisch im letzten Viertel des Lebens befinden, ist der Erhalt ihrer Lebensqualität durch eine individuell ausgewogene Balance zwischen Effektivität, Tolerabilität und Praktikabilität eines Regimes von besonderer Bedeutung.

Diese Arbeit ist Astrid Kruse gewidmet, die zahlreiche Patienten im Rahmen einiger der diskutierten Studien langjährig begleitet und sorgfältig betreut hat.



PD Dr. med. Martin Kropff

Medizinische Klinik A (Hämatologie/Onkologie)
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
Gebäude A1
48149 Münster

Abstract

M. Kropff, W. E. Berdel, Medizinische Klinik A, Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Münster

Patients with newly diagnosed multiple myeloma requiring therapy, who are not candidates for high-dose treatment, usually receive standard-dose melphalan in combination with prednisone according to Alexanian. During the last decade, addition of a third agent has established either an immunomodulatory drug or a proteasome inhibitor. Recent phase 3 data indicate that post remission treatment, maintenance therapy or prolonged treatment in elderly patients also might improve the quality and duration of clinical responses, extending time to progression and progression-free survival. Additionally, in the near future regimens without alkylating agents may become important.

Keywords: *elderly, multiple myeloma, IMiD, proteasome inhibitor*

Literaturhinweise:

- (1) Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia* 2014; 28:525-542.
- (2) Fayers PM, Palumbo A, Hulin C et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 2011; 118(5):1239-47.
- (3) Palumbo A, Waage A, Hulin C et al. Safety of thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta-analysis of data from individual patients in six randomized trials. *Haematologica* 2013; 98(1):87-94.
- (4) Palumbo A, Hajek R, Delforge M et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19):1759-69.
- (5) San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359(9):906-17.
- (6) Mateos MV, Richardson PG, Schlag R et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(13):2259-66.
- (7) San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013; 31(4):448-55.
- (8) Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10):934-41.
- (9) Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12(5):431-4.
- (10) Palumbo A, Bringhen S, Rossi D et al. Bortezomib-melphalan-prednisone thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(34):5101-9.
- (11) Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood* 2011; 118(5):1231-8.
- (12) Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and

improved quality of life compared with treatment with melphalan and prednisone - a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132(4):205-12.

(13) Ludwig H, Hajek R, Tothova E et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 113(15):3435-42.

(14) Zonder JA, Crowley J, Hussein MA et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood* 2010; 116(26):5838-41.

(15) Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1):29-37.

(16) Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R et al. Efficacy and safety of three bortezomib-based combinations in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients: results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT study [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011; 118(21):478.

(17) Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364:1046-60.