



USO DEL BLINATUMOMAB e BORTEZOMIB

PER IL TRATTAMENTO DI SOGGETTI PEDIATRICI E ADOLESCENTI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

AIEOP-BFM ALL 2017

[EudraCT Number AIEOP -BFM ALL 2017: 2016-001935-12]

- Addendum assistenziale -

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE:

Questo documento è stato redatto da infermieri esperti incaricati dal GdL Infermieristico AIEOP.

Gli Autori e il GdL Infermieristico AIEOP segnalano che è stato fatto il possibile per garantire l'aggiornamento delle conoscenze assistenziali, farmacologiche e terapeutiche disponibili al momento della pubblicazione.

Tuttavia non possono mai essere completamente esclusi errori e pertanto, ogni operatore che leggerà questo documento è comunque tenuto a verificare le informazioni ufficiali disponibili sulle varie tematiche trattate ed è quindi il responsabile finale del trattamento effettuato. Inoltre gli estensori non possono essere responsabili per variazioni tecniche o informazioni scientifiche o aggiornamenti del protocollo sopravvenuti dopo il rilascio di questo documento

Indice generale

INTRODUZIONE.....	3
ESTRATTO DEL PROTOCOLLO.....	3
1. BORTEZOMIB.....	5
2.1 DOSAGGIO, MODALITÀ E TEMPI DI SOMMINISTRAZIONE.....	5
1.2 PERCORSO FARMACO.....	5
1.2.2 <i>Stoccaggio</i>	5
1.2.3 <i>Preparazione</i>	6
1.2.4 Somministrazione.....	6
1.3 MANIPOLAZIONE E SMALTIMENTO.....	7
2 BLINATUMOMAB.....	7
2.2 DOSAGGIO, MODALITÀ E TEMPI DI SOMMINISTRAZIONE.....	7
2.2.1 <i>Premedicazione (prima della somministrazione di BLINATUMOMAB)</i>	7
2.2.2 <i>Profilassi neurologica prima e durante il trattamento con BLINATUMOMAB</i>	7
2.2.3 <i>Terapia di supporto</i>	8
2.2.4 <i>Dispositivi medici</i>	8
2.2 PERCORSO FARMACO.....	8
2.2.1 <i>Stoccaggio</i>	8
2.2.3 <i>Somministrazione</i>	9
2.2.3.3 Specifiche e impostazioni della pompa.....	9
2.2.3.4 Cambio della sacca per infusione.....	10
2.3 MANIPOLAZIONE E SMALTIMENTO.....	10
3 MONITORAGGIO EFFETTI COLLATERALI.....	10
3.1 EVENTI AVVERSI (AE).....	10
3.2 EVENTI AVVERSI GRAVI (SAE).....	11
3.3 COMPLICANZE DURANTE IL TRATTAMENTO CON BORTEZOMIB.....	11
3.4 COMPLICANZE DURANTE IL TRATTAMENTO CON BLINATUMOMAB.....	11
BIBLIOGRAFIA.....	12

INTRODUZIONE

Questo documento contiene importanti informazioni sulla somministrazione di BLINATUMOMAB e BORTEZOMIB e sul rischio di errori terapeutici, di eventi neurologici e neuropatici.

RICORDA! Per qualsiasi ulteriore necessità relativa a BLINATUMOMAB e BORTEZOMIB fare riferimento al protocollo dello studio e /o alla scheda relativa alle caratteristiche dei rispettivi prodotti.

ESTRATTO DEL PROTOCOLLO

Titolo: AIEOP-BFM ALL 2017

Protocollo di collaborazione internazionale per il trattamento della Leucemia Linfoblastica Acuta nei bambini e adolescenti.

Indicazioni: Bambini e adolescenti con età inferiore ai 18 anni affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta.

Obiettivi primari del protocollo dove vengono utilizzati BLINATUMOMAB e BORTEZOMIB:

Valutare se l'utilizzo del BORTEZOMIB durante la fase del consolidamento possa, rispetto al trattamento standard, migliorare la risposta nei pazienti affetti da LLA-B ad alto rischio precoce, definito geneticamente e /o con inadeguata risposta al trattamento, nel corso dell'induzione.

Valutare se l'utilizzo di due cicli di immunoterapia con BLINATUMOMAB (15 µg/m²/d per 2 x 28 giorni) in aggiunta a 4 dosi di Methotrexate intratecale post-consolidamento possa, rispetto al trattamento convenzionale, migliorare la risposta nei pazienti affetti da LLA-B ad alto rischi, definito geneticamente e/o con inadeguata risposta al trattamento, al termine del consolidamento.

Valutare se un ciclo di immunoterapia aggiuntiva con BLINATUMOMAB (15µg/m²/d per 28 giorni) prima del mantenimento possa migliorare la probabilità di sopravvivenza libera da malattia, nei pazienti affetti da LLA-B a medio rischio, definito geneticamente e con risposta MRD (malattia minima residua) intermedia, da I momento della randomizzazione.

Obiettivi secondari:

Descrivere i principali outcomes di efficacia del trattamento.

In tutte le randomizzazioni: se la sopravvivenza globale può essere migliorata dai trattamenti sperimentali.

Nelle randomizzazioni ad alto rischio precoce: se MRD può essere ridotto con trattamento aggiuntivo con BORTEZOMIB, rispetto al trattamento standard.

Nelle randomizzazioni ad alto rischio: se MRD può essere ridotta con trattamento di 2 cicli di BLINATUMOMAB, rispetto al trattamento standard.

Nelle randomizzazioni a medio rischio: se MRD può essere ridotta con trattamento di 1 ciclo di BLINATUMOMAB.

Disegno dello studio:

Studio multicentrico randomizzato in aperto con inter-gruppo multicentrico di fase III.

Criteri di inclusione ed esclusione:

Criteri di Inclusione: pazienti in età pediatrica (fino a 17 anni e 365 giorni) affetti da LLA, appartenenti ad un centro partecipante.

Criteri di Esclusione: pazienti che soddisfano almeno uno dei seguenti criteri non sono idonei e saranno analizzati separatamente:

- Ph + (BCR-ABL1 o t(9;22)-positiva) LLA
- Pre-trattamento con farmaci citotossici
- Pre-trattamento con steroidi ≥ 1 mg/kg/die per più di due settimane durante l'ultimo mese prima della diagnosi
- Trattamento iniziato secondo un altro protocollo
- Malattia di base che non consente il trattamento secondo il protocollo (ad es. grave cardiopatia congenita, sindrome di Charcot-Marie, atassia-teleangiectasia)
- LLA diagnosticata come seconda neoplasia
- Gravidanza o allattamento
- Adolescenti sessualmente attivi che non desiderano utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace
- Partecipazione a un'altra sperimentazione clinica che interferisce con il protocollo

1. BORTEZOMIB

BORTEZOMIB è un inibitore del proteasoma, blocca l'attività e la non degradazione delle proteine cellulari, fa sì che si verifichi un arresto del ciclo cellulare e la morte della cellula.

2.1 DOSAGGIO, MODALITÀ E TEMPI DI SOMMINISTRAZIONE

BORTEZOMIB viene somministrato a 1,3 mg/m²/dose con 4 dosi ogni 3 giorni nei giorni 50, 53, 56 e 59 del protocollo (vedi figura 1).

La somministrazione endovenosa di BORTEZOMIB non dovrà superare i 3-5 secondi, mediante un catetere endovenoso periferico o centrale, seguito da un lavaggio con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%).

Per la somministrazione del farmaco non è necessaria alcuna premedicazione.

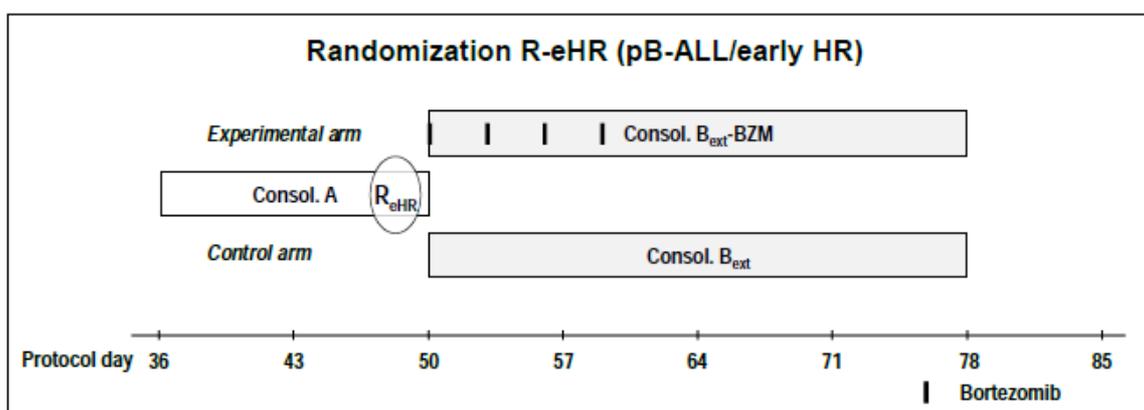


Figura 1, rappresentazione schematica somministrazione BORTEZOMIB.

1.2 PERCORSO FARMACO

1.2.2 Stoccaggio

FORMATO	CONSERVAZIONE
BORTEZOMIB in forma liofilizzata	Non superiore a + 30° C
Fiale ricostituite di Bortezomib da 1mg e 3,5 mg	+25° C fino a un massimo di 8 ore

1.2.3 Preparazione

Preparazione del flaconcino da 3,5 mg per via ENDOVENOSA

Aggiungere 3,5 ml di soluzione sterile iniettabile di soluzione fisiologica (0,9%) al flaconcino contenente la polvere di BORTEZOMIB. La polvere liofilizzata si discioglie completamente in meno di 2 minuti.

La concentrazione della soluzione ottenuta è pari a 1 mg /ml.

Preparazione del flaconcino da 1 mg per via ENDOVENOSA

Aggiungere 1 ml di soluzione sterile iniettabile di soluzione fisiologica al flaconcino contenente la polvere di BORTEZOMIB usando una siringa da 1 ml. La polvere liofilizzata si discioglie completamente in meno di 2 minuti.

La concentrazione della soluzione ottenuta è pari a 1 mg/ml. La soluzione sarà limpida e incolore con un pH finale tra 4 e 7.

1.2.4 Somministrazione

Uso endovenoso

Una volta disciolto, prelevare la quota appropriata della soluzione ricostituita in accordo con la dose calcolata sulla base dell'area della superficie corporea del paziente. Iniettare la soluzione per via endovenosa in bolo della durata di 3-5 secondi, mediante un catetere endovenoso periferico o centrale. Lavare quindi la via infusoria con soluzione fisiologica.

**ATTENZIONE! BORTEZOMIB 1 mg polvere per soluzione iniettabile
È SOLO PER USO ENDOVENOSO.**

**Mentre BORTEZOMIB 3,5 mg polvere per soluzione iniettabile
È PER USO SOTTOCUTANEO E/O ENDOVENOSO.**

Non somministrare attraverso altre vie

La somministrazione intratecale è potenzialmente mortale

1.3 MANIPOLAZIONE E SMALTIMENTO

BORTEZOMIB è un agente citotossico. Pertanto, è indicato indossare i dispositivi di protezione individuale comunemente utilizzati per la manipolazione dei farmaci chemioterapici. La manipolazione di BORTEZOMIB deve avvenire con stretta aderenza alle tecniche asettiche a causa dell'assenza di conservanti. Il flaconcino è monouso e la soluzione rimanente deve essere immediatamente eliminata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente e secondo le procedure interne di ogni organizzazione.

2 BLINATUMOMAB

Il BLINATUMOMAB è un anticorpo monoclonale di tipo murino, il primo appartenente ad una nuova classe di anticorpi bispecifici chiamati BiTE (bi-specific T-cell engagers), che esercitano un'azione selettiva e dirigono il sistema immunitario umano selettivamente contro le cellule tumorali.

2.2 DOSAGGIO, MODALITÀ E TEMPI DI SOMMINISTRAZIONE

BLINATUMOMAB viene somministrato per via infusiva endovenosa, attraverso un accesso centrale. I pazienti randomizzati nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2017, in base al diverso braccio sperimentale di appartenenza, possono ricevere da uno a due cicli di Blinatumomab in associazione o meno a chemioterapia. Il BLINATUMOMAB potrà essere somministrato sia nella fase di trattamento che di mantenimento.

Comunque il dosaggio di ogni ciclo è calcolato a 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{giorno}$ in infusione continua per 28 giorni per ciclo, con un intervallo di 2 settimane tra un ciclo e l'altro in caso di due cicli ravvicinati.

2.2.1 Premedicazione (prima della somministrazione di BLINATUMOMAB)

La premedicazione con Desametasone mira a prevenire eventi neurologici, sindrome da rilascio citochinico (CRS) e sindrome da lisi tumorale che possono associarsi alla somministrazione di BLINATUMOMAB. La somministrazione di Desametasone è raccomandata non prima di 30 minuti prima dell'inizio del trattamento con BLINATUMOMAB, per tutti i soggetti.

2.2.2 Profilassi neurologica prima e durante il trattamento con BLINATUMOMAB

Si raccomanda di eseguire nei pazienti un esame neurologico prima dell'inizio della terapia con BLINATUMOMAB e di monitorare clinicamente i pazienti per la presenza di segni e sintomi di eventi neurologici (ad es. test di scrittura: far scrivere nome e cognome valutando l'eventuale disgrafia non presente precedentemente – errori di allineamento o confusione di lettere). La gestione finalizzata alla risoluzione di tali segni e sintomi può richiedere l'interruzione momentanea o la sospensione definitiva di BLINATUMOMAB. In caso di crisi convulsiva, si raccomanda la profilassi secondaria con anticonvulsivanti adeguati (ad es. Levetiracetam).

2.2.3 Terapia di supporto

Nel corso dello studio, possono essere prescritte terapie farmacologiche o trattamenti ritenuti necessari come terapie di supporto.

2.2.4 Dispositivi medici

BLINATUMOMAB deve essere somministrato utilizzando pompe infusionali approvate dalle autorità regolatorie nazionali. La soluzione di BLINATUMOMAB da infondere sarà preparata in sacche dedicate all'infusione endovenosa e sarà somministrata tramite linee infusionali che siano compatibili con il prodotto.

2.2 **PERCORSO FARMACO**

2.2.1 **Stoccaggio**

FORMATO	CONSERVAZIONE
BLINATUMOMAB in forma liofilizzata	+ 2 ° C / + 8 ° C
Diluyente specifico per sacca (IV Bag Diluent)	+ 2 ° C / + 8 ° C
Fiale ricostituite di BLINATUMOMAB	+ 2 ° C / + 8 ° C fino a un massimo di 24 ore
Soluzione finale di BLINATUMOMAB per infusione	+ 2 ° C / + 8 ° C fino a un massimo di 10 gg

2.2.2 **Preparazione**

Per la preparazione della sacca di infusione si hanno a disposizione:

1. Flaconi di BLINATUMOMAB (liofilizzato 32mcg/fiala) da diluirsi con 3ml di acqua per preparazioni iniettabili (PPI)
2. Fiale da 10 ml di liquido impermeabilizzante per sacca (IV Bag Diluent)
3. Il farmaco deve essere preparato sotto cappa a flusso laminare verticale e l'operatore deve indossare DPI idonei. Questa pratica garantisce la stabilità microbiologica del preparato.
4. Preparare la soluzione da infondere utilizzando una sacca vuota:
5. Inserire il diluyente impermeabilizzante per sacca lentamente, senza agitare al fine di ridurre la formazione di micro bolle.
6. Inserire nella sacca la quantità di farmaco BLINATUMOMAB prescritta
7. Inserire nella sacca Soluzione Fisiologia in quantità tale da ottenere un volume totale della sacca pari a 250 ml.
8. Rimuovere l'aria contenuta nella sacca.

2.2.3 **Somministrazione**

2.2.3.1 **Linee di infusione endovenosa**

BLINATUMOMAB deve essere infuso DA SOLO attraverso il lume di un accesso venoso centrale (CVC) dedicato utilizzando un filtro da 0,2 micron.

La linea infusoria deve essere collegata direttamente all'hub del CVC del bambino senza l'utilizzo di prolunghe e/o rubinetti.

ATTENZIONE! Durante l'infusione, NON ESEGUIRE boli nelle linee di infusione del paziente, poiché ciò causerebbe la somministrazione di un bolo accidentale di BLINATUMOMAB. Se necessario utilizzare la linea infusoria (urgenza) aspirare almeno il volume corrispondente allo spazio morto del catetere prima di eseguire un lavaggio.

2.2.3.2 Velocità infusionale

La velocità infusionale è fissa e pari a 2,5mL/h.

A seconda delle pompe infusionali, si possono avere fino a 25mL di variabilità nel volume di somministrazione. La soluzione di infusione può quindi terminare fino a 10h prima del previsto. Per questo motivo è utile

NON PROGRAMMARE CAMBI DELLA SACCA EV OLTRE LE 90h DI INFUSIONE.

2.2.3.3 Specifiche e impostazioni della pompa

- Programmare la pompa solo in base alla velocità di infusione definita
- Bloccare la tastiera della pompa

Per utilizzo a domicilio

- Assicurarsi che la batteria sia sufficientemente carica ad ogni cambio di sacca (se si utilizzano batterie alcaline non ricaricabili, sostituirle ad ogni cambio sacca).
- Istruire i pazienti/caregiver a non aprire la pompa.
- Se la pompa non sembra funzionare correttamente (ad esempio suona un allarme) comunicare ai pazienti e ai loro caregivers di non provare a risolvere il problema ma suggerire loro di contattare subito il centro di riferimento.
- Istruire i pazienti/caregiver a non modificare di proposito nessuna impostazione della pompa (eccetto l'arresto dell'infusione in caso di emergenza).

RICORDA! Se possibile, la somministrazione del farmaco non dovrebbe mai essere interrotta. Qualora l'infusione fosse interrotta a causa di motivi tecnici o organizzativi, l'interruzione deve essere il più breve possibile e l'infusione va ripresa il più precocemente possibile.

2.2.3.4 Cambio della sacca per infusione

Il cambio della sacca per infusione deve avvenire nel tempo previsto d'infusione indipendentemente dal volume rimasto. L'eventuale residuo deve essere eliminato.

Ricordarsi di controllare se il volume rimanente nella sacca per infusione è in proporzione alla velocità di infusione stabilita prima di cambiare ogni sacca. Se il volume rimanente nella sacca di infusione non corrisponde all'atteso, registrare la discrepanza e contattare il medico per ulteriori informazioni.

2.3 MANIPOLAZIONE E SMALTIMENTO

Il farmaco deve essere manipolato secondo le norme di asepsi. Non è necessario alcun dispositivo di protezione individuale comunemente utilizzato per la manipolazione dei farmaci chemioterapici.

Lo smaltimento del farmaco preparato e del set di infusione avvengono secondo i protocolli nazionali vigenti relativamente ai farmaci non chemioterapici.

3 MONITORAGGIO EFFETTI COLLATERALI

I pazienti sottoposti a terapia con BORTEZOMIB e BLINATUMOMAB potrebbero sviluppare eventi avversi (AE) e eventi avversi gravi (SAE). Pertanto, tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati. Per le specifiche di gestione, trattamento e segnalazione di questi eventi si rimanda al protocollo.

3.1 EVENTI AVVERSI (AE)

Si definisce evento avverso un qualunque episodio correlato al processo assistenziale che comporta un danno non intenzionale ed indesiderabile ad un paziente arruolato in un trial clinico. L'evento non ha necessariamente una relazione causale con il trattamento in studio.

Lo sperimentatore ha la responsabilità di garantire che ogni evento avverso rilevato in prima persona, da un collaboratore, o dal paziente sia registrato nella documentazione clinica del paziente stesso. E' considerato evento avverso anche il peggioramento di una condizione medica preesistente (ad es. diabete, emicrania migrante, gotta) che peggiori quanto a severità, ricorrenza degli episodi e loro durata, in associazione o meno ad outcomes significativamente sfavorevoli. Non è considerata evento avverso, invece, una condizione medica persistente che peggiora non più di quanto accaduto precedentemente o di quanto previsto, ad esempio, dall'andamento fluttuante della patologia. Se la gravità di un evento avverso varia dalla data di insorgenza a quella di registrazione, deve essere registrato unicamente un episodio all'interno del Adverse Event Summary CRF, che riporti il grado massimo di severità raggiunto.

3.2 EVENTI AVVERSI GRAVI (SAE)

Si definisce evento avverso grave quello che ha almeno una delle seguenti caratteristiche:

- Fatale
- Life threatening (il paziente è immediatamente a rischio di morte)
- Richiede l'ospedalizzazione del paziente o prolunga il ricovero già in essere
- Causa invalidità o disabilità permanenti

Altri eventi medici gravi: in questa categoria rientrano i casi nei quali lo sperimentatore ritiene l'evento verificatosi clinicamente significativo ma questo non risponde a nessuno dei precedenti criteri. Ad esempio, qui si colloca l'episodio di overdose (> 10% della corretta dose di BLINATUMOMAB somministrata al paziente).

Altri esempi sono broncospasmo su base allergica, convulsioni, alterazioni della crasi ematica, danno epatico indotto da farmaci o eventi che richiedono accesso a servizi chirurgici o a servizi di emergenza-urgenza.

3.3 COMPLICANZE DURANTE IL TRATTAMENTO CON BORTEZOMIB

Il trattamento con BORTEZOMIB è molto spesso associato all'insorgenza di neuropatia periferica, principalmente sensoriale. Tuttavia, sono stati riportati casi di grave neuropatia motoria con o senza neuropatia sensoriale periferica. L'incidenza di neuropatia periferica è maggiore nella fase iniziale del trattamento.

Si consiglia di monitorare attentamente i pazienti per individuare i sintomi della neuropatia quali sensazione di bruciore, iperestesia, ipoestesia, parestesia, malessere, dolore neuropatico o debolezza. Si raccomanda la valutazione neurologica nei pazienti che manifestano insorgenza o peggioramento della neuropatia periferica, per i quali può essere necessario una modifica della dose o dello schema terapeutico di BORTEZOMIB.

3.4 COMPLICANZE DURANTE IL TRATTAMENTO CON BLINATUMOMAB

L'interruzione temporanea o l'interruzione permanente di BLINATUMOMAB devono essere prese in considerazione nel caso delle seguenti tossicità di grado 3 o di grado 4 correlate a BLINATUMOMAB:

- Evento neurologico clinicamente rilevante
- Sindrome da rilascio di citochine (CRS)
- Elevati enzimi epatici se clinicamente rilevanti
- Qualsiasi altro evento avverso clinicamente rilevante

Se l'interruzione del trattamento dopo un evento avverso non è più lunga di 7 giorni, continuare lo stesso ciclo fino a un totale di 28 giorni di infusione comprendente i giorni prima e dopo l'interruzione in quel ciclo. Se un'interruzione a causa di un evento avverso è superiore a 7 giorni, avviare un nuovo ciclo. Se la tossicità richiede più di 14 giorni per la risoluzione, interrompere definitivamente Blinatumomab, salvo se descritto diversamente

Gli AE più frequenti sono a carico del SNC. Si consiglia quindi di monitorare attentamente i pazienti per individuare i sintomi della tossicità neurologica. In corso infusione di Blinatumomab, osservare il bambino nelle sue normali attività ponendo particolare attenzione alla comparsa di confusione, disorientamento, capogiri, difficoltà nell'espressione verbale, tremori.

Evitare le attività che possono sovrastimolare il SNC (es. videogiochi, uso PC e tablet) Anche la temperatura febbrile è da monitorare frequentemente perché sono possibili rapidi rialzi termici.

La ripresa dell'infusione deve essere eseguita in ospedale sotto la supervisione dello sperimentatore.

BIBLIOGRAFIA

- Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*. 2006; 24:3142-3149.
- Amgen. Blinatumomab Investigator's Brochure, version 5.0
- Brookmeyer R, Crowley J. A confidence interval for the median survival time. *Biometrics*. 1982;38:29-41.
- Chessells JM, Veys P, Kempinski H, et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2003;123:396-405.
- Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*. 1934;26(4):404-413.
- Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C. Extremely potent, rapid and costimulation-independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody. *Int J Cancer*. 2002; 100:690-7.
- Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7942-7950.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-481.
- Ko RH, Ji L, Barnette P, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol*. 2010;28:648-654.
- Lauten M, Moricke A, Beier R, et al. Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Haematologica*. 2012;97(7):1048-1056.
- Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012;120(14):2807-2816.
- Löffler A, Kufer P, Lutterbuse R. A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19 x CD3, induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes. *Blood*. 2000; 95:2098-103.
- Malempati S, Gaynon PS, Sather H, La MK, Stork LC; Children's Oncology Group. Outcome after relapse among children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study CCG-1952. *J Clin Oncol*. 2007;25(36):5800-5807.
- Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia*. 2008;22(12):2142-2150.

- Parker C, Waters R, Leighton C, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9757):2009-2014.
- Pui CH, ed. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: *Childhood Leukemias*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press. 2006;473-486.
- Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008;371:1030-1043.
- Schrappe M, Möricke A, Reiter A, et al. Key treatment questions in childhood acute lymphoblastic leukemia: results in 5 consecutive trials performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Klin Padiatr*. 2013;May;225 Suppl 1:S62-72.
- Stackelberg A, et al. Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH); December 2013; New Orleans LA.
- Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, et al. Cyto-reduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia—the importance of early marrow response: report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(2):389-398.
- Uderzo C, Pillon M, Corti P, et al. Impact of cumulative anthracycline dose, preparative regimen and chronic graft-versus-host disease on pulmonary and cardiac function in children 5 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective evaluation on behalf of the EBMT Pediatric Diseases and Late Effects Working Parties. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(11):667-675.
- Wolf E, Hofmeister R, Kufer P. BiTEs: bispecific antibody constructs with unique anti-tumor activity. *Drug Discov Today*. 2005;10:1237-44.
- Brookmeyer R, Crowley J. A confidence interval for the median survival time. *Biometrics*. 1982;38:29-41.
- Chessells JM, Veys P, Kempinski H, et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2003;123:396-405.
- Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*. 1934;26(4):404-413.
- Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C. Extremely potent, rapid and costimulation-independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody. *Int J Cancer*. 2002; 100:690-7.
- Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk stratified salvage therapy: results of trial a cute lymphoblastic leukemia relapse study of the Berlin Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7942-7950.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-481.
- Ko RH, Ji L, Barnette P, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol*. 2010;28:648-654.

- Lauten M, Moricke A, Beier R, et al. Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Haematologica*. 2012;97(7):1048-1056.
- Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012;120(14):2807-2816.
- Löffler A, Kufer P, Lutterbuse R. A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19 x CD3, induces rapid and high lymphoma directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes. *Blood*. 2000; 95:2098-103.
- Malempati S, Gaynon PS, Sather H, La MK, Stork LC; Children's Oncology Group. Outcome after relapse among children with standard risk acute lymphoblastic leukemia: Children' Oncology Group study CCG -1952. *J Clin Oncol*. 2007;25(36):5800-5807.
- Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia*. 2008;22(12):2142-2150.
- Parker C, Waters R, Leighton C, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9757):2009-2014.
- Pui CH, ed. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: *Childhood Leukemias*. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press. 2006;473 -486.
- Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008;371:1030-1043.
- Schrappe M, Moricke A, Reiter A, et al. Key treatment questions in childhood acute lymphoblastic leukemia: results in 5 consecutive trials performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Klin Padiatr*. 2013;May;225 Suppl 1:S62-72.
- Stackelberg A, et al. Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH); December 2013; New Orleans LA.
- Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, et al. Cyto-reduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia —the importance of early marrow response: report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(2):389-398.
- Uderzo C, Pillon M, Corti P, et al. Impact of cumulative anthracycline dose, preparative regimen and chronic graft-versus-host disease on pulmonary and cardiac function in children 5 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective evaluation on behalf of the EBMT Pediatric Diseases and Late Effects Working Parties. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(11):667-675.
- Wolf E, Hofmeister R, Kufer P. BiTEs: bispecific antibody constructs with unique anti-tumor activity. *Drug Discov Today*. 2005;10:1237-44.