



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

**Raccomandazioni evidence-based**

***Temsirolimus***

***nel Linfoma a cellule mantellari  
refrattario e/o recidivante***

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 20  
giugno 2012

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

## Gruppo Regionale

### Panel GReFO, membri (votanti)

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GReFO - CeVEAS, Modena*  
Baccarani Michele - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Di Bologna - Policlinico S.Orsola-Malpighi*  
Torelli Giuseppe - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. Policlinico di Modena*  
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S.Maria Nuova – Az. Osp. Reggio Emilia*  
Zaccaria Alfonso - *Ematologia, Ospedale di Ravenna - Az. USL Ravenna*  
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S.Anna Az. Osp.- Univ. di Ferrara*  
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az.USL Piacenza*  
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp- Univ. di Modena, Polclinico.*  
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az.USL di Rimini*  
Crugnola Monica - *Ematologia, Az. Osp.- Univ. di Parma*  
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*  
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*  
Conte Pier Franco - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*  
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*  
Manghi Iva - *Direttore Sanitario Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*  
Martoni Andrea Angelo - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*  
Ibrahim Toni - *Oncologia, IRST Meldola (FC)*  
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*  
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*

### Osservatori CRF (non votanti)

Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena - CRF*  
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini – CRF*

### Segreteria Scientifica GReFO (c/o CeVEAS, Modena)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GReFO - CeVEAS, Modena*  
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - CeVEAS, Modena*  
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*  
Magnano Lucia - *Farmacista, CeVEAS, Modena*  
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, CeVEAS, Modena*

### Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Martelli Luisa — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Carati Daniela — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Sapigni Ester — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*  
Trapanese Maria — *Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia-Romagna*

## Conflitto di interessi

Tutti i membri del Gruppo Regionale sono stati invitati a dichiarare ogni potenziale conflitto di interesse di tipo economico e hanno depositato una dichiarazione in tal senso presso la Segreteria Amministrativa della Commissione Regionale del Farmaco.

Le dichiarazioni fornite non sono state ritenute dalla Regione tali da influenzare la partecipazione alla discussione e stesura del presente documento.

.....

© Regione Emilia-Romagna 2012

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Temsirolimus nel Linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, giugno 2012*

*Grefo - raccomandazioni evidence based  
Temsirrolimus—Linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante*

## Premessa

### Indicazioni registrate EMA/AIFA

Temsirolimus (Torisel®)

Linfoma a cellule mantellari TORISEL è indicato nel trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante [MCL]

## Sintesi delle raccomandazioni

### Quesito Clinico 1

1. Nei pazienti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante [MCL], è raccomandabile l'impiego di temsirolimus?

### Raccomandazione

**Negativa  
debole**

Nei pazienti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante temsirolimus **non dovrebbe essere** utilizzato (se in pazienti particolari, ben informati e motivati)

*Raccomandazione **negativa debole** formulata sulla base di:*

*evidenze di qualità MODERATA ★★☆☆  
rapporto benefici/rischi non definito*

Lo studio registrativo ha confrontato due schemi terapeutici a base di temsirolimus e (175 mg/settimana e.v per le prime tre settimane e successivamente una dose di temsirolimus da 75 mg o 25 mg rispetto), in aperto, rispetto ad una monoterapia scelta dallo sperimentatore in pazienti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante, circa il 50% dei pazienti inclusi aveva precedentemente ricevuto 1-2 regimi chemioterapici. La valutazione **indipendente** della **progression free survival** ha mostrato un miglioramento a favore del gruppo temsirolimus 75 mg rispetto al controllo (4.8 vs 1.9 mesi; HR: 0.44; 97.5%CI: 0.25-0.78) mentre la dose di 25 mg non raggiunge la significatività statistica (3.4 vs 1.9 mesi; HR: 0.65; 97.5%CI: 0.39-1.10). Non sono state osservate differenze significative fra i due bracci di trattamento e il controllo in termini di **sopravvivenza globale** (OS per i due bracci temsirolimus: 12.8 e 10 mesi vs 9.7 del braccio di controllo). La valutazione indipendente della **risposta obiettiva** ha mostrato una differenza fra temsirolimus (75 mg) e controllo del 20% (ORR: 22% vs 2%; p=0.0019).

Gli eventi avversi, di ogni tipo, di grado III o IV si sono verificati con maggiore frequenza nel braccio trattamento rispetto al controllo (89% vs 68%). Fra questi solo la trombocitopenia si è verificata con un'incidenza maggiore nel gruppo temsirolimus rispetto al controllo (p=0.02), mentre la leucopenia si è verificata con maggior frequenza nel gruppo di controllo rispetto a quello di trattamento (p=0.014).

### Indicatore di monitoraggio:

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso atteso di utilizzo di temsirolimus è intorno al 10-20% dei pazienti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante.

## Indice

Presentazione	Pag. 6
Contesto clinico	Pag. 6
<b>Valutazioni generali del gruppo di lavoro</b>	Pag. 8
Raccomandazioni e indicatori di monitoraggio	Pag. 11
Bibliografia	Pag. 13
Appendice 1. Metodologia	Pag. 14
Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi	Pag. 15
Appendice 3. Tabelle delle evidenze	Pag. 16

## Presentazione

Il presente documento sull'utilizzo di temsirolimus nel linfoma a cellule mantellari, refrattario o recidivante, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci onco-ematologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

## Indicazioni registrate EMA/AIFA

Temsirolimus (Torisel®)
<u>Linfoma a cellule mantellari</u> TORISEL è indicato nel trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante [MCL]

## Contesto clinico

I Linfomi non-Hodgkin possono essere considerati come due grandi gruppi prognostici: i linfomi indolenti e dei linfomi aggressivi. Il linfoma a cellule mantellari (MCL) è un'entità specifica di linfoma a cellule B definiti dalla classificazione REAL (1994) e dalla classificazione WHO (2001). Anche se il LCM appartiene al gruppo dei linfomi indolenti il decorso clinico è molto più aggressivo rispetto a altri soggetti di linfomi indolenti.

Il linfoma a cellule mantellari rappresenta circa l'8% di tutte le diagnosi di linfoma. Il LCM si presenta più frequentemente negli adulti più anziani con una prevalenza di maschi, di solito allo stadio IV. Le cellule sono caratterizzate come CD20+ CD5+ CD23- con una t (11, 14) (q13, q32) e una sovraespressione della ciclina D1 all'immunoistochimica.

La risposta alla chemioterapia in genere si traduce in una risposta del tumore, ma le remissioni non mantenute (con terapie) sono brevi e la sopravvivenza mediana è di 3-4 anni. L'approccio terapeutico ai pazienti con nuova diagnosi di LCM dipende dall'eleggibilità del paziente al trapianto di cellule staminali (SCT). Coloro che sono eleggibili vengono solitamente trattati con rituxi-

mab-CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone), seguito da trapianto (SCT) o da alte dosi di citarabina o da regimi di altro tipo, quali HyperCVAD (ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina, decadron, citarabina e metotressato). Gli analoghi nucleosidici delle purine vengono utilizzati sia come agenti singoli sia associati a rituximab. Purtroppo nessuno di questi approcci può definitivamente curare i pazienti affetti da LCM. Nel 2006, negli Stati Uniti è stato approvato bortezomib (Velcade) per l'uso in pazienti affetti da LCM che hanno avuto almeno 1 trattamento precedente. Bortezomib è stato approvato sulla base di dati provenienti da uno studio con 155 pazienti a braccio singolo, di fase 2, perché ha mostrato benefici sulla risposta obiettiva. La ORR è stata del 33% ed i pazienti con risposta hanno avuto una durata mediana della risposta di 9,2 mesi, l'aggiornamento dei dati di questo studio a un anno mostra una OS mediana di 23,5 mesi. In Europa non esistono trattamenti approvati per LCM recidivante. Tuttavia, sono disponibili un certo numero di agenti citotossici, farmaci approvati per linfoma non-Hodgkin in generale o per il linfoma non-Hodgkin indolente, che includono antracicline, agenti alchilanti, alcaloidi della vinca, antimetaboliti, ecc. Molti diversi trattamenti monoterapici sono in uso per i pazienti che hanno ricevuto un precedente trattamento con un agente alchilante, un'antraciclina e rituximab, singolarmente o in combinazione. Attualmente nessuna monoterapia è costantemente utilizzata o considerata superiore alle altre nel trattamento della recidiva del LCM.

## Valutazioni generali del gruppo di lavoro

### Quesito Clinico

Nei pazienti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante [MCL], è raccomandabile l'impiego di temsirolimus?

### Evidenze disponibili:

Di seguito si riporta la sintesi dello studio di fase III che ha portato alla registrazione di temsirolimus nel trattamento del linfoma a cellule mantellari.

#### Hess G et Al. Clin Oncol. 2009; 27:3822-29

E' uno studio randomizzato, di fase III, in cui due schemi terapeutici a base di temsirolimus sono stati confrontati, in aperto, rispetto ad una monoterapia a scelta dello sperimentatore. 162 pazienti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante che avevano già ricevuto dai 2 ai 7 possibili trattamenti (agenti alchilanti, antracicline, rituximab e trapianto di cellule staminali ematopoietiche), con Performance Status Karnofsky  $\geq 60$ , aspettativa di vita maggiore a 3 mesi e lesioni misurabili, sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere nei due bracci di trattamento: temsirolimus per via endovenosa 175 mg/settimana per le prime tre settimane e successivamente una dose di temsirolimus da 75 mg o 25 mg rispetto al braccio di controllo che ha ricevuto un agente chemioterapico in monoterapia (il 42% dei pazienti del braccio di controllo ha ricevuto gemcitabina ev e il 23% fludarabina ev). La durata del trattamento era prevista fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile. I pazienti inclusi avevano un'età mediana di 67 anni, in netta maggioranza di sesso maschile, con PS  $\geq 80$ , in stadio III-IV. Il 32% dei pazienti aveva già ricevuto il trapianto, il 50% aveva ricevuto 1-2 regimi chemioterapici. Il numero mediano dei precedenti trattamenti è stato di tre per i gruppi temsirolimus e di quattro per il gruppo di controllo. La valutazione **indipendente** della **progression free survival** ha mostrato un miglioramento a favore del gruppo temsirolimus 75 mg rispetto al controllo (4.8 vs 1.9 mesi; HR: 0.44; 97.5%CI: 0.25-0.78) mentre la dose di 25 mg non raggiunge la significatività statistica (3.4 vs 1.9 mesi; HR: 0.65; 97.5%CI: 0.39-1.10). L'analisi della **PFS da parte degli sperimentatori** mostra differenze significative per entrambi i dosaggi di temsirolimus rispetto al controllo (il livello di confidenza utilizzato nell'analisi degli sperimentatori è al 95% mentre quello dell'analisi indipendente è al 97.5%). Non sono state osservate differenze significative fra i due bracci di trattamento e il controllo in termini di **sopravvivenza globale** (OS per i due bracci temsirolimus: 12.8 e 10 mesi vs 9.7 del braccio di controllo) nelle due valutazioni effettuate (luglio 2007 e febbraio 2008). La valutazione indipendente della **risposta obiettiva** ha mostrato una differenza fra temsirolimus (75 mg) e controllo del 20% (ORR: 22% vs 2%; p=0.0019), il confronto fra braccio temsirolimus da 25 mg e controllo non ha mostrato differenze significative. Anche per quanto riguarda **il tempo alla risposta e la durata della risposta** non sono state osservate differenze statisticamente significative. Gli eventi avversi più frequenti nel gruppo temsirolimus sono stati trombocitopenia, astenia, anemia, diarrea e febbre. In particolare la trombocitopenia, l'astenia e la diarrea si sono presentati con maggiore frequenza nel gruppo temsirolimus che in quello a scelta dello sperimentatore.

Ref.	Intervento 1	Intervento 2	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
Hess G et Al. J Clin Oncol. 2009; 27:3822-29	Temsirolimus ev 175 mg/sett per 3 sett. → 75 mg/sett (54 pz)	Temsirolimus ev 175 mg/sett per 3 sett. → 25 mg/sett (54 pz)	Terapia a scelta dello sperimentatore (monoterapia) (53 pz)	• Progression Free Survival (valutazione indipendente)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression Free Survival (valutazione degli sperimentatori)</li> <li>• tasso di risposta obiettiva</li> <li>• Sopravvivenza globale</li> </ul>

Tabella 1: RCT disponibili



tatore ( $p \leq 0.041$ ), mentre la leucopenia si è riscontrata con maggiore frequenza nel gruppo con la terapia a scelta dello sperimentatore ( $p \leq 0.036$ ). Gli eventi avversi, di ogni tipo, di grado III o IV si sono verificati con maggiore frequenza nel braccio trattamento rispetto al controllo (89% vs 68%). Fra questi solo la trombocitopenia si è verificata con un'incidenza maggiore nel gruppo temsirolimus rispetto al controllo ( $p = 0.02$ ), mentre la leucopenia si è verificata con maggior frequenza nel gruppo di controllo rispetto a quello di trattamento ( $p = 0.014$ ).

### **Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili secondo i criteri GRADE: temsirolimus**

**Risk of bias:** lo studio è stato condotto in aperto, modalità che potrebbe influenzare l'esito principale: la PFS. Lo studio riporta, però, oltre alla valutazione degli sperimentatori, la valutazione di una commissione indipendente, in cieco rispetto al trattamento assegnato, che ha utilizzato un livello di confidenza più conservativo (97.5%CI) rispetto all'analisi degli sperimentatori (95%CI); pertanto il Panel non ha ritenuto opportuno abbassare la qualità delle evidenze per la conduzione dello studio in aperto.

#### **Trasferibilità nella pratica clinica:**

Lo studio confronta il nuovo trattamento nelle successive linee di terapia rispetto ad un singolo agente chemioterapico; sebbene uno standard terapeutico non sia chiaramente definito in questo setting, l'utilizzo di un solo agente chemioterapico non corrisponde propriamente a quanto avviene nella pratica clinica, che generalmente prevede l'uso di due farmaci chemioterapici in associazione. Per questo motivo il Panel ha abbassato la qualità delle evidenze di un punto.

**Incoerenza fra studi:** niente da rilevare

**Stime imprecise:** niente da rilevare

**Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

#### **Conclusione sulla qualità delle evidenze:**

la qualità complessiva delle evidenze è stata giudicata dal Panel **MODERATA** (downgrade di 1 punto) per limiti legati alla trasferibilità dei risultati alla popolazione reale, in quanto la pratica clinica generalmente prevede l'utilizzo di due agenti chemioterapici in associazione.

## Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

### Quesito

Si riportano di seguito le votazioni del panel (12 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di **temsirrolimus**

*Bilancio  
Benefici rischi  
NON DEFINITO*

**Il bilancio benefici/rischi** : il panel si è equamente diviso fra una valutazione di incertezza e un parere incerto (6 membri favorevole e 6 membri incerto).

*Forza della  
raccomanda-  
zione*

**La forza della raccomandazione** è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE**; 7 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole", 5 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole".

### Raccomandazione

**Negativa  
debole**

Nei pazienti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante temsirrolimus **non dovrebbe essere** utilizzato (se in pazienti particolari, ben informati e motivati)

*Raccomandazione **negativa debole** formulata sulla base di:*

*evidenze di qualità MODERATA ★★☆☆*

*un rapporto benefici/rischi **NON definito** (o favorevole/incerto)*

### Indicatore di monitoraggio:

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso atteso di utilizzo di temsirrolimus è intorno al 10-20% dei pazienti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante

## Bibliografia

- EMA. Torisel.® Assessment report. Agosto 2009. Disponibile on line all'indirizzo: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000799/human\\_med\\_001098.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000799/human_med_001098.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Non Hodgkin's linphomas. V 2. 2012. Disponibile on line all'indirizzo: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
- Kyle F et Al. Non Hodgkin's lymphoma (Diffuse Large B-cell lymphoma). Clinical evidence 2010; 11:2401.
- Cancer Care Ontario—PEBC. "Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma". CED-CCO Special Advice Report #11. Novembre 2008. Disponibile on line all'indirizzo: <http://www.cancercare.on.ca>
- Kluijn-Nelemans H C et Al. Treatment of Elderly Patients With Mantle Cell Lymphoma. *Seminars in Hematology*. 2011; 48(3): 208-213
- Hess G et Al. Phase III Study to Evaluate Temsirolimus Compared With Investigator's Choice Therapy for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27 :3822-29

### Legenda

Qualità delle evidenze:

alta	★★★★★
moderata	★★★★☆
bassa	★★★☆☆
Molto bassa	★★☆☆☆

Valutazione benefici/rischi:

☺	favorevole
☹	incerto
☹	sfavorevole

## Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici o essenziali) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazio-

ne con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di temsirolimus
- Valutazione delle qualità delle evidenze
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

## Appendice 2.

### Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di temsirolimus

La definizione degli outcome considerati dal Panel necessari ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione è avvenuta tramite votazione dell'importanza degli esiti di beneficio e di tossicità (secondo la classificazione GRADE: non importante (1-3), importante (4-6) o critico o essenziale (7-9). Di seguito si riporta la mediana delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza.

<b>Esiti di beneficio</b>	<b>mediana</b>	<b>importanza</b>
Sopravvivenza globale (overall survival)	8	critico
Sopravvivenza libera da progressione	8	critico
tasso di risposta obiettiva	7	critico
Qualità della vita	7	critico
<b>Risposta ematologica</b>	5	importante
<b>Risposta molecolare</b>	4	importante
<b>Risposta citogenetica</b>	3	Non importante
<b>Esiti di tossicità generale e specifica</b>	<b>mediana</b>	<b>importanza</b>
Mortalità correlabile al trattamento	8	critico
Tossicità di grado III-IV	8	critico
Neutropenia grado III-IV	7	critico
Interruzione in assenza di progressione di malattia	7	critico
Trombocitopenia di grado III-V	6	importante
Astenia di grado III-IV	6	importante
Dispnea grado III-IV	6	importante
Anemia di grado III-IV	5	importante

La votazione degli outcomes di efficacia e sicurezza ha mostrato alcune differenze fra i componenti del panel riguardo la valutazione dell'importanza relativa, in particolare per gli esiti di risposta ematologica, risposta molecolare e risposta citogenetica (in tabella viene riportata la mediana delle votazioni). Tale variabilità riflette il differente peso attribuito alle risposte anche sulla base della confidenza nella metodica di analisi. Data la variabilità osservata si è deciso di riportare nelle tabelle grade i risultati di tutti gli esiti sia importanti che non importanti. L'esito principale, invece, la PFS, sui cui si è basata principalmente la valutazione al fine della formulazione della raccomandazione è stata considerata in modo piuttosto omogeneo da parte dei componenti del Panel.

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in Oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al, Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

## Appendice 3. Tabelle delle evidenze GRADE

Question: Should temsirolimus 175 mg weekly for 3 week followed by 75 mg/weekly (arm 1) or followed by 25 mg weekly (arm2) vs investigator's choice therapy (arm 3) be used in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma ?											
Bibliography: Hess G et Al. Phase III Study to Evaluate Temsirolimus Compared With Investigator's Choice Therapy for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2009; 27 :3822-29											
Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Investigator's choice therapy (arm 3)	With Temsirolimus 175 mg weekly for 3 week followed by 75 mg/weekly (arm 1) or followed by 25 mg weekly (arm2)		Risk with Investigator's choice therapy (arm 3)	Risk difference with Temsirolimus 175 mg weekly for 3 week followed by 75 mg/weekly (arm 1) or followed by 25 mg weekly (arm2) (95% CI)
<b>Progression free survival (temsirolimus 175/75 mg) independent assessment</b> (CRITICAL OUTCOME; assessed with: from the date of randomization to earlier date of disease progression or death from any cause )											
108 (1 study)	no serious risk of bias <sup>1</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□⊖ <b>MODERATE</b> <sup>1,2</sup> due to indirectness	0/54 (0%) <sup>3</sup>	0/54 (0%) <sup>3</sup>	<b>HR 0.44</b> (0.25 to 0.78) <sup>4</sup>	<b>Study population</b> See comment <sup>3</sup>	-
<b>Progression free survival in months (temsirolimus 175/75 mg) independent assessment</b> (CRITICAL OUTCOME; measured with: from the date of randomization to earlier date of disease progression or death from any cause)											
108 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□⊖ <b>MODERATE</b> <sup>2</sup> due to indirectness	54 <sup>3</sup>	54 <sup>3</sup>	-	The mean progression free survival in months (temsirolimus 175/75 mg) independent assessment in the control groups was <b>1.9 months</b>	The mean progression free survival in months (temsirolimus 175/75 mg) independent assessment in the intervention groups was <b>2.9 higher</b> (0 to 0 higher) <sup>5</sup>
<b>Progression free survival (temsirolimus 175/75 mg) investigator assessment</b> (CRITICAL OUTCOME; assessed with: from the date of randomization to earlier date of disease progression or death from any cause)											
108 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□⊖ <b>MODERATE</b> <sup>2</sup> due to indirectness	0/54 (0%) <sup>3</sup>	0/54 (0%) <sup>3</sup>	<b>HR 0.39</b> (0.25 to 0.63)	<b>Study population</b> See comment <sup>3</sup>	-
<b>Progression free survival in months (temsirolimus 175/75 mg) investigator assessment</b> (CRITICAL OUTCOME; measured with: from the date of randomization to earlier date of disease progression or death from any cause)											
108 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□⊖ <b>MODERATE</b> <sup>2</sup> due to indirectness	54 <sup>3</sup>	54 <sup>3</sup>	-	The mean progression free survival in months (temsirolimus 175/75 mg) investigator assessment in the control groups was <b>1.8 months</b>	The mean progression free survival in months (temsirolimus 175/75 mg) investigator assessment in the intervention groups was <b>3 higher</b> (1.13 to 4.86 higher) <sup>6</sup>
<b>Progression free survival (temsirolimus 175/25 mg) independent assessment</b> (CRITICAL OUTCOME; assessed with: from the date of randomization to earlier date of disease progression or death from any cause )											
108 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□⊖ <b>MODERATE</b> <sup>2</sup> due to indirectness	0/54 (0%) <sup>3</sup>	0/54 (0%) <sup>3</sup>	<b>HR 0.65</b> (0.39 to 1.1) <sup>4</sup>	<b>Study population</b> See comment <sup>3</sup>	-
<b>Progression free survival in months (temsirolimus 175/25 mg) independent assessment</b> (CRITICAL OUTCOME; measured with: from the date of randomization to earlier date of disease progression or death from any cause)											
108 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□⊖ <b>MODERATE</b> <sup>2</sup> due to indirectness	0/54 (0%) <sup>3</sup>	0/54 (0%) <sup>3</sup>	-	-	-

continua

Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Investigator's choice therapy (arm 3)	With Temsirolimus 175 mg weekly for 3 week followed by 75 mg/weekly (arm 1) or followed by 25 mg weekly (arm2)		Risk with Investigator's choice therapy (arm 3)	Risk difference with Temsirolimus 175 mg weekly for 3 week followed by 75 mg/weekly (arm 1) or followed by 25 mg weekly (arm2) (95% CI)
<b>Progression free survival in months (temsirolimus 175/25 mg) independent assessment</b> (CRITICAL OUTCOME; measured with: from the date of randomization to earlier date of disease progression or death from any cause)											
108 (1 study)	serious	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□○ <b>LOW<sup>2</sup></b> due to risk of bias, indirectness	54 <sup>3</sup>	54 <sup>3</sup>	-	The mean progression free survival in months (temsirolimus 175/25 mg) independent assessment in the control groups was <b>1.9 months</b>	The mean progression free survival in months (temsirolimus 175/25 mg) independent assessment in the intervention groups was <b>1.5 higher</b> (0 to 0 higher) <sup>5</sup>
<b>Progression free survival (temsirolimus 175/25 mg) investigator assessment</b> (CRITICAL OUTCOME; assessed with: from the date of randomization to earlier date of disease progression or death from any cause )											
108 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□○ <b>MODERATE<sup>2</sup></b> due to indirectness	0/54 (0%) <sup>3</sup>	0/54 (0%) <sup>3</sup>	<b>HR 0.41</b> (0.26 to 0.65) <sup>4</sup>	<b>Study population</b>	
										See comment <sup>3</sup>	-
										<b>Moderate</b>	
										<sup>3</sup>	-
<b>Progression free survival in months (temsirolimus 175/25 mg) investigator assessment</b> (CRITICAL OUTCOME; measured with: from the date of randomization to earlier date of disease progression or death from any cause )											
108 (1 study)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□○ <b>MODERATE<sup>2</sup></b> due to indirectness	54 <sup>3</sup>	54 <sup>3</sup>	-	The mean progression free survival in months (temsirolimus 175/25 mg) investigator assessment in the control groups was <b>1.8 months</b>	The mean progression free survival in months (temsirolimus 175/25 mg) investigator assessment in the intervention groups was <b>1.9 higher</b> (0 to 0 higher) <sup>5</sup>
<b>Overall survival (temsirolimus 175/75 mg)</b> (CRITICAL OUTCOME; assessed with: from the date of randomization to death from any cause )											
108 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□○ <b>MODERATE<sup>2</sup></b> due to indirectness	0/54 (0%) <sup>3</sup>	0/54 (0%) <sup>3</sup>	<b>HR 0.80</b> (0.5 to 1.28) <sup>7</sup>	<b>Study population</b>	
										See comment <sup>3</sup>	-
										<b>Moderate</b>	
										<sup>3</sup>	-
<b>Overall survival in months (temsirolimus 175/75 mg)</b> (CRITICAL OUTCOME; measured with: from the date of randomization to death from any cause)											
112 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□○ <b>MODERATE<sup>2</sup></b> due to indirectness	55 <sup>3</sup>	57 <sup>3</sup>	-	The mean overall survival in months (temsirolimus 175/75 mg) in the control groups was <b>9.7 months<sup>7</sup></b>	The mean overall survival in months (temsirolimus 175/75 mg) in the intervention groups was <b>3.1 higher</b> (2.5 lower to 8.7 higher) <sup>6</sup>

continua

Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Investigator's choice therapy (arm 3)	With Temsirolimus 175 mg weekly for 3 week followed by 75 mg/weekly (arm 1) or followed by 25 mg weekly (arm2)		Risk with Investigator's choice therapy (arm 3)	Risk difference with Temsirolimus 175 mg weekly for 3 week followed by 75 mg/weekly (arm 1) or followed by 25 mg weekly (arm2) (95% CI)
<b>Overall survival (temsirolimus 175/25 mg)</b> (CRITICAL OUTCOME; assessed with: from the date of randomization to death from any cause)											
108 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□○ MODERATE <sup>2</sup> due to indirectness	0/54 (0%) <sup>3</sup>	0/54 (0%) <sup>3</sup>	HR 0.96 (0.6 to 1.54) <sup>7</sup>	Study population See comment <sup>3</sup> Moderate <sup>3</sup>	
<b>Overall survival in months (temsirolimus 175/25 mg)</b> (CRITICAL OUTCOME; measured with: from the date of randomization to death from any cause)											
111 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□○ MODERATE <sup>2</sup> due to indirectness	55 <sup>3</sup>	56 <sup>3</sup>	-	The mean overall survival in months (temsirolimus 175/25 mg) in the control groups was <b>9.7 months</b> <sup>7</sup>	The mean overall survival in months (temsirolimus 175/25 mg) in the intervention groups was <b>0.3 higher</b> (4.3 lower to 4.9 higher) <sup>6</sup>
<b>Objective response rate (temsirolimus 175/75 mg) (independent assessment)</b> (CRITICAL OUTCOME; assessed with: from the date of randomization to death from any cause)											
108 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□○ MODERATE <sup>2</sup> due to indirectness	1/54 (1.9%) <sup>3</sup>	12/54 (22.2%) <sup>3</sup>	RR 12 (1.61 to 89.09) <sup>6</sup>	19 RR per 1000 <sup>3</sup>	204 more RR per 1000 (from 11 more to 1000 more)
<b>Objective response rate (temsirolimus 175/25 mg) (independent assessment)</b> (CRITICAL OUTCOME; assessed with: from the date of randomization to death from any cause)											
108 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□○ MODERATE <sup>2</sup> due to indirectness	1/54 (1.9%) <sup>3</sup>	3/54 (5.6%) <sup>3</sup>	RR 3 (0.32 to 27.94) <sup>6</sup>	19 RR per 1000 <sup>3</sup>	37 more RR per 1000 (from 13 fewer to 499 more)
<b>Time to response (temsirolimus 175/75 mg)</b> (CRITICAL OUTCOME; measured with: from the date of randomization to death from any cause)											
108 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□○ MODERATE <sup>2</sup> due to indirectness	54 <sup>3</sup>	54 <sup>3</sup>	-	The mean time to response (temsirolimus 175/75 mg) in the control groups was <b>4 months</b> <sup>7</sup>	The mean time to response (temsirolimus 175/75 mg) in the intervention groups was <b>0.4 higher</b> (0 to 0 higher) <sup>6,8,9</sup>
<b>Time to response (temsirolimus 175/25 mg)</b> (CRITICAL OUTCOME; measured with: from the date of randomization to death from any cause)											
108 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□○ MODERATE <sup>2</sup> due to indirectness	54 <sup>3</sup>	54 <sup>3</sup>	-	The mean time to response (temsirolimus 175/25 mg) in the control groups was <b>3.5 months</b> <sup>7</sup>	The mean time to response (temsirolimus 175/25 mg) in the intervention groups was <b>0.5 higher</b> (0 to 0 higher) <sup>6,8,9</sup>

continua



Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Investigator's choice therapy (arm 3)	With Temsirolimus 175 mg weekly for 3 week followed by 75 mg weekly (arm 2)		Risk with Investigator's choice therapy (arm 3)	Risk difference with Temsirolimus 175 mg weekly for 3 week followed by 75 mg weekly (arm 1) or followed by 25 mg weekly (arm 2) (95% CI)
<b>Duration of response (temsirolimus 175/75 mg)</b> (CRITICAL OUTCOME; measured with: from the date of randomization to death from any cause)											
108 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□ <sup>⊖</sup> <b>MODERATE</b> <sup>2</sup> due to indirectness	54 <sup>3</sup>	54 <sup>3</sup>	-	The mean duration of response (temsirolimus 175/75 mg) in the control groups was <b>0 months</b>	The mean duration of response (temsirolimus 175/75 mg) in the intervention groups was <b>5 higher</b> (0 to 0 higher) <sup>8,9</sup>
<b>Duration of response (temsirolimus 175/25 mg)</b> (CRITICAL OUTCOME; measured with: from the date of randomization to death from any cause)											
108 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□ <sup>⊖</sup> <b>MODERATE</b> <sup>2</sup> due to indirectness	54 <sup>3</sup>	54 <sup>3</sup>	-	The mean duration of response (temsirolimus 175/25 mg) in the control groups was <b>0 months</b>	The mean duration of response (temsirolimus 175/25 mg) in the intervention groups was <b>6 higher</b> (0 to 0 higher) <sup>8,9</sup>
<b>Thrombocytopenia grade 3 or 4 (temsirolimus 175/75 mg)</b> (CRITICAL OUTCOME)											
107 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□ <sup>⊖</sup> <b>MODERATE</b> <sup>2</sup> due to indirectness	19/53 (35.8%) <sup>3</sup>	32/54 (59.3%) <sup>3</sup>	<b>RR 1.6</b> (1.08 to 2.52) <sup>6</sup>	<b>358 per 1000<sup>3</sup></b>	<b>215 more per 1000</b> (from 29 more to 545 more)
<b>Neutropenia grade 3 or 4 (temsirolimus 175/75 mg)</b> (CRITICAL OUTCOME)											
107 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□ <sup>⊖</sup> <b>MODERATE</b> <sup>2</sup> due to indirectness	14/53 (26.4%) <sup>3</sup>	8/54 (14.8%) <sup>3</sup>	<b>RR 0.56</b> (0.25 to 1.22) <sup>6</sup>	<b>264 per 1000<sup>3</sup></b>	<b>116 fewer per 1000</b> (from 198 fewer to 58 more)
<b>Leukopenia grade 3 or 4 (temsirolimus 175/75 mg)</b> (CRITICAL OUTCOME)											
107 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□ <sup>⊖</sup> <b>MODERATE</b> <sup>2</sup> due to indirectness	15/53 (28.3%) <sup>3</sup>	4/54 (7.4%) <sup>3</sup>	<b>RR 0.26</b> (0.092 to 0.73) <sup>6</sup>	<b>283 per 1000<sup>3</sup></b>	<b>209 fewer per 1000</b> (from 76 fewer to 257 fewer)
<b>Anemia grade 3 or 4 (temsirolimus 175/75 mg)</b> (IMPORTANT OUTCOME)											
107 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□ <sup>⊖</sup> <b>MODERATE</b> <sup>2</sup> due to indirectness	9/53 (17%) <sup>3</sup>	11/54 (20.4%) <sup>3</sup>	<b>RR 1.19</b> (0.54 to 2.65) <sup>6</sup>	<b>170 per 1000<sup>3</sup></b>	<b>32 more per 1000</b> (from 78 fewer to 280 more)
<b>Asthenia grade 3 or 4 (temsirolimus 175/75 mg)</b> (IMPORTANT OUTCOME)											
107 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□ <sup>⊖</sup> <b>MODERATE</b> <sup>2</sup> due to indirectness	4/53 (7.5%) <sup>3</sup>	7/54 (13%) <sup>3</sup>	<b>RR 1.71</b> (0.53 to 5.52) <sup>6</sup>	<b>75 per 1000<sup>3</sup></b>	<b>54 more per 1000</b> (from 35 fewer to 341 more)

continua

segue

Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Investigator's choice therapy (arm 3)	With Temsirolimus 175 mg weekly for 3 week followed by 75 mg/weekly (arm 1) or followed by 25 mg weekly (arm2)		Risk with Investigator's choice therapy (arm 3)	Risk difference with Temsirolimus 175 mg weekly for 3 week followed by 75 mg/weekly (arm 1) or followed by 25 mg weekly (arm2) (95% CI)
	bias					indirectness					
<b>Dyspnea grade 3 or 4 (temsirolimus 175/75 mg) (CRITICAL OUTCOME)</b>											
107 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□⊖ MODERATE <sup>2</sup> due to indirectness	5/53 (9.4%) <sup>3</sup>	4/54 (7.4%) <sup>3</sup>	RR 0.78 (0.22 to 2.81) <sup>6</sup>	94 per 1000 <sup>3</sup>	21 fewer per 1000 (from 74 fewer to 171 more)
<b>Diarrea grade 3 or 4 (temsirolimus 175/75 mg) (CRITICAL OUTCOME)</b>											
108 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□⊖ MODERATE <sup>2</sup> due to indirectness	0/54 (0%) <sup>3</sup>	4/54 (7.4%) <sup>3</sup>	RR 9 (0.49 to 163.19) <sup>6</sup>	<sup>3</sup>	-
<b>Febbre grade 3 or 4 (temsirolimus 175/75 mg) (CRITICAL OUTCOME)</b>											
108 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□⊖ MODERATE <sup>2</sup> due to indirectness	0/54 (0%) <sup>3</sup>	3/54 (5.6%) <sup>3</sup>	RR 7 (0.37 to 132.34) <sup>6</sup>	<sup>3</sup>	-
<b>Mucosite grade 3 or 4 (temsirolimus 175/75 mg) (CRITICAL OUTCOME)</b>											
107 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□⊖ MODERATE <sup>2</sup> due to indirectness	1/53 (1.9%) <sup>3</sup>	3/54 (5.6%) <sup>3</sup>	RR 3 (0.32 to 27.94) <sup>6</sup>	19 per 1000 <sup>3</sup>	38 more per 1000 (from 13 fewer to 508 more)
<b>Rash grade 3 or 4 (temsirolimus 175/75 mg) (CRITICAL OUTCOME)</b>											
108 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□⊖ MODERATE <sup>2</sup> due to indirectness	0/54 (0%) <sup>3</sup>	4/54 (7.4%) <sup>3</sup>	RR 9 (0.49 to 63.19) <sup>6</sup>	<sup>3</sup>	-
<b>Infections grade 3 or 4 (temsirolimus 175/75 mg) (CRITICAL OUTCOME)</b>											
108 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□□⊖ MODERATE <sup>2</sup> due to indirectness	2/54 (3.7%) <sup>3</sup>	5/54 (9.3%) <sup>3</sup>	RR 2.5 (0.5 to 12.33) <sup>6</sup>	37 per 1000 <sup>3</sup>	56 more per 1000 (from 19 fewer to 420 more)

continua

segue

Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Investigator's choice therapy (arm 3)	With Temsirolimus 175 mg weekly for 3 week followed by 75 mg/weekly (arm 1) or followed by 25 mg weekly (arm2)		Risk with Investigator's choice therapy (arm 3)	Risk difference with Temsirolimus 175 mg weekly for 3 week followed by 75 mg/weekly (arm 1) or followed by 25 mg weekly (arm2) (95% CI)
<b>Any toxicity grade 3 or 4 (temsirolimus 175/75 mg) (CRITICAL OUTCOME)</b>											
107 (1 study) 8 months	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	undetected	□□□⊖ <b>MODERATE</b> <sup>2</sup> due to indirectness	36/53 (67.9%) <sup>3</sup>	48/54 (88.9%) <sup>3</sup>	RR 1.3 (1.06 to 1.61) <sup>6</sup>	679 per 1000 <sup>3</sup>	204 more per 1000 (from 41 more to 414 more)

**Note**

- <sup>1</sup> open label study, but the analysis of PFS was revised by an independent, blinded, committee
- <sup>2</sup> the usual care in III or IV line consist of drug combinations (-1 downgrade)
- <sup>3</sup> events not reported
- <sup>4</sup> the level of confidence used is 97.5% CI
- <sup>5</sup> CI (97.5%) for the mean difference is not provided; not estimable
- <sup>6</sup> not reported by the authors, calculated with revman5.1; here is reported 95% CI
- <sup>7</sup> as of February 2008
- <sup>8</sup> not reported
- <sup>9</sup> difference not statistically significant
- <sup>10</sup> the total number of randomized patients is 161 (1:1:1) in the 3 arms of the study