

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§ 35a SGB V**

Vorgang: 2014-B-055 Pembrolizumab

Stand: September 2014

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (Pembrolizumab):	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	2
Systematische Recherche:	6
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	4
Cochrane Reviews	4
Systematische Reviews	5
Leitlinien	9
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	11
Literatur:	12

Indikation für die Recherche bei 2014-B-055 (Pembrolizumab):

„Pembrolizumab ist angezeigt zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithel-Karzinoms der Kopf-Hals-Region nach Fortschreiten der Erkrankung unter Platin-basierter Therapie, oder bei Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation einer Platin-basierten Therapie“

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s.: „Übersicht zVT, Tabelle II.
Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“



I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Pembrolizumab (MK-3475)

zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithel-Karzinoms der Kopf-Hals-Region nach Fortschreiten der Erkrankung unter Platin-basierter Therapie, oder bei Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation einer Platin-basierten Therapie

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Operation (in Kombination mit Chemotherapie)
Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe „systematische Literaturrecherche“

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab (MK-3475)	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.
Cetuximab L01XC06 Erbix®	Erbix ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung, • in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung.
Methotrexat L01BA01 z.B. Methotrexat medac	Karzinome im Kopf-Hals-Bereich zur palliativen Monotherapie im metastasierten Stadium oder bei Rezidiven
Cisplatin L01XA01 z.B. Cisplatin medac	<p>Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei unvorbehandelten Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen Tumoren • bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung <p><u>Abschnitt 4.2: Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches</u></p> <p><i>Bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung</i></p> <p>In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und eventuell vorhandenen Komorbiditäten wird Cisplatin als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationschemotherapie (Cisplatin/5-Fluorouracil) angewendet.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Carboplatin L01XA02 Carboplatin onkovis	Carboplatin onkovis Infusionslösung ist allein oder in Kombination mit anderen anti-neoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt: [...] – Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches.
Docetaxel L01CD02 z.B. Docetaxel Teva	Docetaxel Teva ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich angezeigt.
Bleomycin L01DC01 z.B. Bleomycin- Teva	Bleomycin wird fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder einer Strahlentherapie verabreicht. Bleomycin ist indiziert für die Behandlung von: – Plattenepithelkarzinomen (SCC) von Kopf und Hals, [...]

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Plattenepithelkarzinom, Kopf-/ Halskarzinom**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **28.07.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCI. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **259** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Es wurden **3** Quellen eingeschlossen und in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EGFR	Anti-epidermal growth factor receptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LA	Lokal fortgeschritten
MABs	Monoklonale Antikörper
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RM	rezidivierend/metastasierend
TKIs	Tyrosin Kinase Inhibitoren
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

Es wurden keine relevante IQWiG Berichte oder G-BA Beschlüsse im Anwendungsgebiet ermittelt.

Cochrane Reviews

Es konnte kein Cochrane Review im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Systematische Reviews

<p>Zhang, 2012</p> <p>Anti-epidermal growth factor receptor therapy for advanced head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Untersuchung, ob eine anti-EGFR Therapie einen größeren Nutzen und weniger Nebenwirkungen hat als eine konventionelle Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HNSCC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit lokal fortgeschrittenem (LA) oder rezidivierendem/metastasierendem (RM) Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (HNSCC) (Studien zu Nasopharynx und Ösophagus wurden ausgeschlossen)</p> <p>Intervention: <i>EGFR-Therapie</i> (allein oder in Kombination mit herkömmlicher Chemotherapie) mit MABs (Cetuximab, Nimotuzumab, Zalutumumab) oder TKIs (Gefitinib, Lapatinib)</p> <p>Komparator: nicht anti-EGFR Therapie (Chemotherapie, Radiotherapie, Chemoradiotherapie, Best supportive Care)</p> <p>Endpunkte: overall response rate (ORR), overall survival (OS), progression free survival (PFS), grade 3-4 adverse effects</p> <p>Suchzeitraum: 1993-2011 (Medline, EMBASE)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n=2.396), davon 5 zu rezidivierendem/metastasierendem Karzinom (RM) (n=1.601)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: es wurden multinationale Phase II-III-Studien eingeschlossen, die Qualität der Studien wurde mittels Jadad-Score bewertet und lag zwischen 2 und 5 (für die RM-Studien zwischen 3 und 5). Für 2 Studien lag nur ein Abstract vor, weshalb hier keine genaue Jadad-Bewertung angegeben werden konnte; die Autoren vergaben für diese Studien den Wert ≥ 4.</p> <p>Je nach Analyse lag eine deutliche Heterogenität des Studienpools (um 60%) vor. Es wurden Sensitivitätsanalysen zum Einfluss einzelner Studien auf die Heterogenität des Studienpools durchgeführt.</p> <p>Für einige Subgruppenanalysen konnten nur wenige (2-3) Studien herangezogen werden.</p>
---	--

3. Ergebnisdarstellung

ORR Ten trials from eight reports provided data on ORR. The ORR was 36.7% (398/1,083) for the anti-EGFR therapy group and 33.0% (271/822) for the control group, with a statistically significant difference that favored the anti-EGFR therapy arm (RR 1.36, 95% CI 1.12–1.67, $p=0.002$). There was significant heterogeneity among these trials ($p=0.005$, $I^2=61.5\%$). Sensitivity analysis showed that no single trial was responsible for the high heterogeneity.

OS Ten trials from eight reports were evaluable for OS. There were 1,217 patients in the anti-EGFR therapy group and 956 in the control group. No significant difference was found in OS between the two groups (HR 0.88, 95% CI 0.74–1.03, $p=0.117$). The heterogeneity among these trials was significant ($p=0.013$, $I^2=57.2\%$). Sensitivity analysis indicated that no single trial could explain the heterogeneity.

PFS Seven trials from six reports had data on PFS. There were 764 patients in the anti-EGFR therapy group and 663 in the control group. A significance difference was found between those that favored the anti-EGFR therapy group (HR 0.63, 95% CI 0.55–0.71, $p=0.000$). Unlike ORR and OS, there was no heterogeneity among these trials ($p=0.464$, $I^2=0.0\%$).

Subgroup analysis We divided trials into subgroups based on stage of cancer, anti-EGFR drug type, or phase of trials. The results showed that no single factor could eliminate the heterogeneity completely. However, the former two factors were more associated with the heterogeneity than the latter.

Anti-EGFR therapy could improve ORR and prolong PFS in both patients with LA HNSCC and those with RM HNSCC, but **could only prolong OS in patients with LA HNSCC** (HR 0.72, 95% CI 0.59–0.88, $p=0.002$) and **failed for RM stage (HR 0.97, 95% CI 0.81–1.17, $p=0.762$, $I^2=61.8\%$)**. Mabs improved ORR, OS, and PFS, but TKIs failed to improve any of these. We then divided trials for LA or RM HNSCC respectively into two subgroups based on anti-EGFR drug type (Mabs and TKIs) and found that **Mabs could improve all efficacy variables (ORR, OS, PFS) in patients with either LA or RM HNSCC; however, neither subgroup benefited at all from TKIs.**

Safety analysis Seven reports had data on adverse effects associated with anti-EGFR therapy. We selected several common adverse effects to evaluate, including rash, fatigue/asthenia, nausea, diarrhea, vomiting, anorexia, anemia, pneumonia, and

neutropenia. The results showed that rash (RR 14.34, 95% CI 5.02–41.02, p=0.000), diarrhea (RR 2.36, 95% CI 1.15–4.87, p=0.02) and anorexia (RR 2.49, 95% CI 1.11–5.56, p=0.027) were significantly associated with anti-EGFR therapy.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In summary, our meta-analysis showed that anti-EGFR Mabs could prolong OS and PFS and result in better ORR in patients with either LA or RM HNSCC. However, anti-EGFR TKIs seem not to be effective. For adverse effects, rash is highly associated with anti-EGFR therapy while diarrhea and anorexia are also associated, but not as strongly.

We recommend anti-EGFR Mabs be used as a first or second line treatment for advanced HNSCC, both at the LA and RM stage. During treatment, skin reactions, such as rash, and some gastrointestinal reactions, such as diarrhea and anorexia, should be well monitored.

5. Hinweise durch FB Med:

Bei 3 der 5 Phase III-Studien zu RM-HNSCC wurde die EGFR-Monotherapie gegen eine platinbasierte Chemotherapie+Cetuximab bzw. +Gefitinib verglichen. Die beiden verbleibenden Studien sind Stewart et al. (2009) und Machiels et al. (2011) die bereits die Grundlage der Empfehlung der Leitlinie von Winqvist 2011 (s.u.) darstellen.

Die hier ausgewerteten Phase III- Studien zum Vergleich platinbasierte Chemotherapie+Cetuximab oder Gefitinib vs. Monotherapie mit diesen Wirkstoffen bei Patienten im Anwendungsgebiet finden sich ebenso in den Übersichtsarbeiten von:

Reeves et al. (2011): hier wurden ergänzend Phase I-II-Studien zu Patienten nach Therapieversagen unter platinbasierter Therapie ausgewertet. Da dieser Studientyp i.d.R. nicht für zVT-Synopsen berücksichtigt wird und da die Autoren zudem den Schwerpunkt auf den Endpunkt Response Rate gelegt haben, wird dieser Review im Folgenden nicht separat ausgewertet.

Petrelli (2011): unter Hinzunahme einer weiteren Phase III-Studie im Anwendungsgebiet (Vermorken 2010) kommen die Autoren zu vergleichbaren Ergebnissen wie Zhang et al. zum Endpunkt OS (HR 0,95; 95%KI 0,82-1,09; p=0,45; I²=53% im Random Effects Modell). Die Ergebnisse waren dagegen **signifikant, wenn nur Studien Studien zu MABs gepoolt wurden (HR 0,83; 95%KI 0,73-0,94; p=0,004; I²=0% im Fixed Effect Modell).**

	<p>Die Autoren führten darüber hinaus Auswertungen zu Nebenwirkungen der Therapie durch und stellten fest, dass unter Hinzunahme der anti-EGFR-Therapie die Nebenwirkungen der Chemotherapie verschlechtert wurden bzgl. Hautausschlag (RR 9,31; 95%KI 4,13-20,97; p<0,00001; I²=61%), Durchfall (RR 2,31; 95%KI 1,51-3,55; p=0,0001; I²=57%) und Magnesiummangelsyndrom (RR 3,56; 95%KI 1,50-8,45; p=0,004; I²=55%). Die hämatologische Toxizität war dagegen nicht erhöht (Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie).</p>
--	---

Leitlinien

<p>Winqvist, 2011</p> <p>Cancer Care Ontario/ Action Cancer Ontario</p> <p>Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Targeted Therapy in Stage III and IV Head and Neck Cancer</p>	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>Suchzeitraum Februar 2009 - Februar 2011</p> <ul style="list-style-type: none"> • systematische Recherche in MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library • transparente Ergebnisdarstellung • die Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft <p>Die Literatur wurde von 2 Mitgliedern der LL-Gruppe und von 2 Methodikern ausgewählt.</p> <p>Es werden keine LoE oder GoR angegeben.</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>Die Methodik dieser Leitlinie kann als äquivalent zur Stufe S2e der AMWF eingestuft werden.</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Empfehlung</p> <p>Zalutumumab appears to be of benefit in patients with recurrent and/or metastatic HNSCC who are unsuitable for cisplatin-based chemotherapy or who have had disease progression despite treatment with cisplatin-based chemotherapy. (keine LoE, kein GoR)</p> <p>o In Machiels et al (2010, 2011), PFS was shown to be significantly better in patients treated with zalutumumab than those on best supportive care (BSC) (HR, 0.63; 95% CI, 0.47 to 0.84; p=0.001). The improvement seen in OS (6.7 months versus 5.2 months) was not statistically significant (p=0.062). Zalutumumab was given in escalating doses until the patient developed a rash.</p> <p>o In patients with recurrent and/or metastatic HNSCC with progressive disease who are unsuitable for platinum-based chemotherapy, gefitinib at doses of 250mg daily (/d) or 500mg/d did not increase median OS (HR, 1.22; 96% CI, 0.95 to 1.57; p=0.12 for 250 mg/day [d] vs. methotrexate and HR, 1.12; 95% CI, 0.87 to 1.43; p=0.39 for 500 mg/d vs. methotrexate) or objective response rate (2.7% for 250 mg/d and 7.6% for 500 mg/d vs. 3.9% for methotrexate; p>0.05) compared to weekly methotrexate (Stewart, 2009). Gefitinib was associated with an increased incidence of tumour hemorrhage as compared with weekly methotrexate (8.9% for 250mg/d and 11.4% for 500 mg/d vs. 1.9% for methotrexate).</p>

	<p>Evidenztyp:</p> <p>Machiels et al (2010, 2011): randomisierte open label Phase III Studien</p> <p>Stewart et al. (2009): Phase III Studie (dreiarmlig; Gefitinib 250mg vs. 500mg einmal täglich oral vs. Methotrexat 40mg/m² intravenös)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Machiels et al. (2010): Zalutumumab versus best supportive care, in patients with noncurable squamous cell carcinoma (SCCHN) of the head and neck who have failed standard platinum-based chemotherapy (ZALUTE). – Machiels et al. (2011): Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy. – Stichprobenumfang: Machiels et al (2010): n=191, Machiels et al (2011): n=95 – Stewart et al. (2009): Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. – Stichprobenumfang: Stewart et al. (2009): n=486 – Fragestellung: Vorbehandelte oder für eine Platintherapie ungeeignete Patienten
--	--

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 28.07.2014**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Neoplasms, Squamous Cell] explode all trees
4	#1 or #2 or #3
5	drug:ti,ab,kw or drug therap*:ti,ab,kw or therap*:ti,ab,kw or "treat":ti,ab,kw or "treatment":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
6	#4 and #5
7	#6 Publication Year from 2009 to 2014

Esophageal [Facial](#) Mouth [Gingival](#) [Leukoplakia](#), [Lip](#) Palatal , [Salivary Gland](#), Tongue

Cochrane Reviews (31) Other Reviews (122) Trials (723) Methods Studies (0) Technology Assessments (26) Economic Evaluations (30) Cochrane Groups (0)

--> importiert: 31 Cochrane Reviews, 107 Other Reviews, 23 Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 28.07.2014

#	Suchfrage
1	"head and neck neoplasms/drug therapy"
2	"Carcinoma, Squamous Cell/drug therapy"
3	"Neoplasms, Squamous Cell/ drug therapy"
4	((#1) OR #2) OR #3
5	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])
6	#4 AND #5
7	(#6) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
8	(#6) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
9	#7 OR #8
10	(#9) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/01/28"[PDAT])
11	#10 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 73 von 77 Treffer

Leitlinien in Medline (PubMed) am 28.07.2014

#	Suchfrage
1	"head and neck neoplasms/drug therapy"
2	"Carcinoma, Squamous Cell/drug therapy"
3	"Neoplasms, Squamous Cell/ drug therapy"
4	((#1) OR #2) OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title])
6	(#5) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/01/28"[PDAT])

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 7 von 7 Treffer

Literatur:

Petrelli F, Barni S. Anti-EGFR-targeting agents in recurrent or metastatic head and neck carcinoma: a meta-analysis. *Head Neck* 2012; 34 (11): 1657-64.

Winquist E, Cripps C, Agbassi C, Messersmith H, Head and Neck Cancer Disease Site Group. Epidermal growth factor receptor (EGFR) targeted therapy in stage III and IV head and neck cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO) 2011; -(Evidence -Based Series No.: 5-12 Version 2).

Zhang S, Chen J, Jiang H, Ma H, Yang B. Anti-epidermal growth factor receptor therapy for advanced head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68 (5): 561-9.