

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-453/V1/18052026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado resecable como tratamiento neoadyuvante, continuado como tratamiento adyuvante en combinación con radioterapia con o sin cisplatino concomitante y luego en monoterapia, en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS \geq 1

Fecha de publicación: 18 de mayo de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción	1
2.- Datos sobre la autorización	3
3.- Discusión.....	3
4.- Conclusión	10
5.- Grupo de expertos.....	11
6.- Referencias.....	12

1.- Introducción

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC, HNSCC en inglés) es una neoplasia maligna originada en el epitelio escamoso que recubre las mucosas del tracto aerodigestivo superior. Incluye tumores de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe, y representa más del 90 % de los cánceres que se desarrollan en estas localizaciones. Se trata de una enfermedad clínicamente y biológicamente heterogénea, cuyo comportamiento tumoral, respuesta al tratamiento y pronóstico dependen de factores como el sub-sitio anatómico, el estadio al diagnóstico y la etiología subyacente, especialmente la asociación con infección por virus del papiloma humano (VPH) (1,2).

Aproximadamente la mitad de los pacientes se diagnostican en estadios localmente avanzados (estadios III-IV según la clasificación TNM 8ª edición, excluyendo enfermedad metastásica a distancia). Dentro de este grupo, una proporción relevante presenta enfermedad potencialmente resecable, en la que la cirugía constituye un componente central del tratamiento con intención curativa. Sin embargo, incluso con tratamiento multimodal óptimo (cirugía seguida de radioterapia postoperatoria con o sin quimioterapia concomitante) el riesgo de recaída locorregional o a distancia sigue



siendo elevado, y la supervivencia global (SG) a cinco años se sitúa aproximadamente entre el 40 % y el 50 % en enfermedad localmente avanzada (1,3).

El CCECC representa un problema de salud pública relevante a nivel mundial y europeo. Según estimaciones de GLOBOCAN 2022, en Europa se registraron más de 148 000 nuevos casos y más de 65 000 fallecimientos atribuibles a esta patología. En España, los datos del mismo año estiman aproximadamente 4003 nuevos casos de cáncer de labio y cavidad oral, 3042 de laringe, 1103 de orofaringe, 670 de hipofaringe y 417 de nasofaringe. Aunque no todos corresponden a carcinomas escamosos, este subtipo constituye la gran mayoría, por lo que estas cifras reflejan de forma aproximada la carga epidemiológica del CCECC en nuestro país. La prevalencia a cinco años también es considerable, con más de 12 800 casos en cavidad oral y cerca de 10 900 en laringe (4,5).

En las últimas décadas se ha observado una evolución divergente en la incidencia según el sub-sitio anatómico. Mientras que los tumores tradicionalmente asociados al consumo de tabaco y alcohol, como los de laringe, han tendido a estabilizarse o disminuir en algunos países, se ha registrado un incremento de los carcinomas de orofaringe asociados a infección por VPH, especialmente en varones más jóvenes en países occidentales. Los tumores VPH-positivos suelen presentar mejor respuesta al tratamiento y mejor pronóstico que los tumores VPH-negativos (1,2,6).

Desde el punto de vista fisiopatológico, el CCECC se desarrolla a partir de alteraciones genéticas y epigenéticas acumulativas en el epitelio escamoso del tracto aerodigestivo superior. En los tumores asociados a tabaco y alcohol, la carcinogénesis se relaciona con el daño crónico inducido por carcinógenos químicos que generan mutaciones en genes supresores tumorales y oncogenes. En los tumores asociados a VPH, especialmente en orofaringe, la integración del ADN viral y la expresión de las oncoproteínas E6 y E7 conducen a la inactivación funcional de p53 y pRb, favoreciendo la transformación maligna (1,7,8).

Los principales factores de riesgo incluyen el consumo de tabaco y alcohol, con un efecto sinérgico entre ambos, así como la infección por VPH de alto riesgo, particularmente el genotipo 16 en el carcinoma de orofaringe. Otros factores descritos incluyen determinadas exposiciones ocupacionales, la mala higiene oral y factores genéticos predisponentes (7-9).

Desde el punto de vista clínico, el CCECC puede manifestarse con una amplia variedad de síntomas que dependen del sub-sitio afectado. En la cavidad oral es frecuente la aparición de lesiones ulceradas o exofíticas que no cicatrizan, dolor local, sangrado o dificultad para la masticación. En tumores de orofaringe e hipofaringe predominan la disfagia, la odinofagia, la sensación de cuerpo extraño y, en ocasiones, la presencia de adenopatías cervicales como primera manifestación. En la laringe, la disfonía persistente constituye un síntoma de alarma característico. A medida que la enfermedad progresa, pueden aparecer síntomas sistémicos como pérdida de peso, astenia y dolor, así como compromiso funcional significativo que afecta a la deglución, el habla y la respiración (1,6).

El objetivo principal del tratamiento en este contexto es la curación, entendida como la erradicación completa de la enfermedad con preservación, en la medida de lo posible, de la funcionalidad y la calidad de vida. En este escenario, no solo se busca maximizar la SG y la supervivencia libre de enfermedad o libre de eventos (SLE), sino también minimizar las secuelas funcionales permanentes relacionadas con la deglución, el habla y la apariencia física, que pueden tener un impacto profundo en la calidad de vida y en la reintegración social y laboral del paciente (6,10).

El manejo terapéutico recomendado por las principales guías clínicas internacionales y nacionales (NCCN, ASCO, ESMO y SEOM) se basa en un enfoque multidisciplinar que integra cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico. En la mayoría de los pacientes con enfermedad resecable, el tratamiento inicial consiste en la resección quirúrgica del tumor primario junto con disección cervical de los territorios ganglionares regionales. La cirugía permite eliminar la enfermedad macroscópica y proporciona información anatomopatológica clave para la estratificación del riesgo de recaída y la planificación del tratamiento adyuvante (6,10-12).

Tras la cirugía, en pacientes con factores con riesgo intermedio de recaída, el tratamiento estándar consiste en radioterapia adyuvante, en pacientes con factores con alto riesgo de recaída (destacando la afectación de márgenes en la pieza anatomopatológica y la afectación extracapsular ganglionar) el tratamiento estándar consiste en quimiorradioterapia adyuvante con cisplatino, que ha demostrado mejorar el control locorregional y la supervivencia en comparación con la radioterapia sola. Los esquemas más utilizados incluyen cisplatino 100 mg/m² cada tres semanas o esquemas semanales de 40 mg/m² durante la radioterapia (12).

En pacientes no candidatos a cisplatino trisemanal, puede considerarse cetuximab u otras pautas de platino en concomitancia con radioterapia como alternativa, aunque algunos estudios demuestran que cetuximab resulta inferior a platino en concomitancia con radioterapia en el escenario adyuvante (11,13).

Otras estrategias terapéuticas, como la quimioterapia de inducción basada en combinaciones que incluyen docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo (TPF), se han investigado con el objetivo de reducir el volumen tumoral o mejorar el control de enfermedad micrometastásica precoz. No obstante, su papel en enfermedad claramente resecable no se considera un estándar universal y suele limitarse a escenarios específicos, como estrategias de preservación de órgano (6,11).

En este contexto, se han investigado estrategias perioperatorias basadas en inmunoterapia con el objetivo de mejorar los resultados del tratamiento estándar. La administración de inmunoterapia en el periodo neoadyuvante podría favorecer una activación más robusta de la respuesta inmunológica antitumoral al exponerse el sistema inmune a antígenos tumorales intactos antes de la resección quirúrgica. Posteriormente, la continuación del tratamiento en el periodo adyuvante podría contribuir a mantener dicha respuesta inmunológica y reducir el riesgo de recaída locorregional o a distancia, actuando sobre enfermedad micrometastásica residual (3).

En este contexto, el estándar terapéutico actual en pacientes con CCECC localmente avanzado resecable consiste en la cirugía seguida de radioterapia adyuvante o quimiorradioterapia con cisplatino en presencia de factores de alto riesgo. En pacientes no candidatos a cisplatino puede considerarse radioterapia asociada a cetuximab. Por tanto, las opciones terapéuticas consideradas comparadores del tratamiento perioperatorio con pembrolizumab más radioterapia con o sin platino concomitante son:

- Radioterapia adyuvante o quimiorradioterapia adyuvante con cisplatino en pacientes con alto riesgo de recaída.
- Radioterapia asociada a cetuximab en pacientes con alto riesgo de recaída no candidatos a cisplatino (3,6,10-12).

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 29/10/2025 ha adoptado una Decisión para la autorización de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado resecable como tratamiento neoadyuvante, continuado como tratamiento adyuvante en combinación con radioterapia con o sin cisplatino concomitante y luego en monoterapia, en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS≥1 reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento pembrolizumab (Keytruda®) publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (3,14).

3.- Discusión

La autorización por parte de la UE de pembrolizumab en el CCECC localmente avanzado resecable se sustentó principalmente en los resultados del ensayo fase III KEYNOTE-689, un estudio aleatorizado, multicéntrico y abierto que

comparó pembrolizumab perioperatorio añadido al estándar de tratamiento frente al estándar de tratamiento solo. El tratamiento experimental consistió en dos ciclos de pembrolizumab en neoadyuvancia, seguidos de cirugía y de tratamiento adyuvante con pembrolizumab en combinación con radioterapia con o sin cisplatino, y posteriormente pembrolizumab en monoterapia hasta completar 15 ciclos tras la cirugía. El brazo control recibió cirugía inmediata seguida de radioterapia adyuvante con o sin cisplatino, según factores de riesgo anatomopatológicos. El objetivo primario fue la SLE, evaluada por revisión central independiente según RECIST 1.1 y analizada secuencialmente en tres poblaciones: CPS \geq 10, CPS \geq 1 y población total (3,14).

El estudio incluyó 714 pacientes, 363 en el brazo de pembrolizumab y 351 en el brazo control. La mediana de seguimiento en el primer análisis intermedio fue de 38,3 meses. El objetivo primario del estudio fue la SLE, evaluada mediante un procedimiento jerárquico en tres poblaciones: CPS \geq 10, CPS \geq 1 y la población global. En la población con CPS \geq 10, la mediana de SLE fue de 59,7 meses (IC95%: 37,9–no alcanzado) frente a 26,9 meses (IC95%: 14,5–no alcanzado), con un HR=0,66 (IC95%: 0,49–0,88; p=0,0022). En la población con CPS \geq 1, la mediana de SLE fue de 59,7 meses (IC95%: 37,9–no alcanzado) en el brazo tratado con pembrolizumab frente a 29,6 meses (IC95%: 19,5–41,9) en el brazo control, con un HR=0,70 (IC95%: 0,55–0,89; p=0,0014). En la población global, la mediana de SLE fue de 51,8 meses (IC95%: 37,5–no alcanzado) frente a 30,4 meses (IC95%: 19,5–41,9), con un HR=0,73 (IC95%: 0,58–0,92; p=0,0041). Las curvas de Kaplan-Meier de SLE en las tres poblaciones divergieron a partir del tercer mes aproximadamente, con una diferencia absoluta cercana al 10% en las tasas de SLE a favor de pembrolizumab (3,15).

La cirugía pudo completarse en aproximadamente el 88% de los pacientes en ambos brazos. La proporción de resecciones R0 fue ligeramente superior en el grupo de pembrolizumab que en el grupo control, 88,9% frente a 85,0%. Asimismo, tras la cirugía, menos pacientes del brazo experimental fueron clasificados como de alto riesgo, lo que se tradujo en un menor uso de quimiorradioterapia postoperatoria en comparación con el brazo control, 29% frente a 40%. La respuesta patológica mayor (mPR), variable secundaria, fue estadísticamente favorable a pembrolizumab, aunque con tasas bajas de respuesta y con porcentajes de respuesta patológica completa (pCR) en torno al 3%. La SG mostró una tendencia favorable a pembrolizumab, con un HR de 0,72 (IC95%: 0,56–0,94) en CPS \geq 1 y de 0,76 (IC95%: 0,59–0,98) en la población global, aunque no pudo considerarse formalmente confirmatoria en todas las poblaciones debido a la estrategia de multiplicidad preespecificada (3,15).

La base de datos de seguridad de KEYNOTE-689 incluyó 361 pacientes expuestos en el brazo de pembrolizumab y 315 en el brazo control. La duración mediana de exposición al tratamiento fue sustancialmente mayor en el brazo experimental, 9,1 meses frente a 2,9 meses, debido a la incorporación de pembrolizumab durante aproximadamente un año, frente al tratamiento locorregional adyuvante del brazo control, de 6–7 semanas. La incidencia de al menos un evento adverso (EA) fue similar en ambos grupos, 96,4% con pembrolizumab y 96,8% con tratamiento estándar. Entre los EA más frecuentes en ambos brazos destacaron fatiga, náuseas, estomatitis, disfagia, mucositis, pérdida de peso y dermatitis por radioterapia. Los EA de grado \geq 3 ocurrieron en el 76,2% de los pacientes del brazo de pembrolizumab y en el 74,0% del brazo control. Si se consideran los eventos adversos relacionados con el tratamiento, los EA grado \geq 3 se notificaron en el 44,6% y el 44,9%, respectivamente. Los EA graves (SAE) se registraron en el 49,6% del grupo experimental y en el 36,8% del grupo control, y los SAE relacionados con el tratamiento en el 19,1% y el 10,5%, respectivamente. Entre los SAE más frecuentes con incidencia superior al 2% en alguno de los brazos se incluyeron neumonía, 3,6% con pembrolizumab frente a 5,7% en el brazo control; infecciones, 3,3% frente a 2,2%; deshidratación, 2,5% frente a 1,7%; y disfagia grave, 2,4% frente a 1,9% (3).

Los EA de especial interés (AESI), fundamentalmente inmunomediados, fueron más frecuentes en el brazo de pembrolizumab, 43,8% frente a 10,8%. El hipotiroidismo fue el más frecuente, 24,7% frente a 5,4%, seguido de hipertiroidismo, 8,9% frente a 3,2%, y neumonitis, 5,5% frente a 0%. Los EA inmunomediados de grado \geq 3 ocurrieron en el 10,0% de los pacientes tratados con pembrolizumab, incluyendo un caso mortal de neumonitis. Las discontinuaciones por EA relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes con pembrolizumab, 17,7% frente a 12,4%, así como las

interrupciones, 18,3% frente a 14,3%. Las muertes relacionadas con el tratamiento fueron infrecuentes, 1,1% en el grupo de pembrolizumab y 0,3% en el control. Entre las causas notificadas en el brazo experimental figuraron neumonía por COVID-19, neumonitis e insuficiencia renal (3).

Desde el punto de vista metodológico, el estudio KEYNOTE-689 aporta la evidencia de un ensayo fase III aleatorizado con un comparador clínicamente relevante, ya que el brazo control reprodujo el tratamiento estándar de la práctica habitual en pacientes con CCECC localmente avanzado resecable. La población incluida fue representativa del escenario clínico al que se dirige la indicación, al requerir enfermedad resecable, ausencia de metástasis y validación por comité multidisciplinar de la idoneidad para cirugía primaria. Además, la distribución basal estuvo globalmente equilibrada entre brazos y la proporción de pacientes con CPS \geq 1 fue elevada (95,5%) (3).

Sin embargo, existen varios elementos de incertidumbre que deben tenerse en cuenta en la interpretación del beneficio observado. El estudio fue abierto, aunque la evaluación de la variable principal se realizó mediante revisión central independiente, lo que reducía parcialmente el riesgo de sesgo. Más relevante aún, el diseño solo incluyó una fase neoadyuvante en el brazo experimental, lo que condicionó una diferencia temporal en las evaluaciones radiológicas de eficacia respecto al brazo control; la primera evaluación se produjo con una mediana de 3,7 semanas más tarde en el grupo de pembrolizumab. Esta asimetría es especialmente relevante para la variable SLE, ya que la comparabilidad de los tiempos de evaluación entre brazos es un aspecto crítico cuando se utiliza este endpoint en estudios perioperatorios.

Uno de los puntos que genera mayor incertidumbre fue la modificación tardía de la definición de SLE durante el estudio. En la definición original, toda progresión radiológica antes de cirugía se consideraba evento; posteriormente se introdujo una enmienda al protocolo y solo se consideró evento la progresión radiológica que impidiera la cirugía. Este cambio afectó especialmente al brazo experimental, en el que se observaron muchas más progresiones radiológicas antes de cirugía que no impidieron la resección (77 frente a 13). En análisis de sensibilidad post-hoc que aplicaron una definición más conservadora de SLE, (similar a la utilizada en el protocolo original, en la que cualquier progresión radiológica antes de cirugía se contabilizaba como evento) el beneficio observado en el análisis principal no se mantuvo. Al volver a considerar estas progresiones como eventos de SLE, la señal de eficacia desapareció en la población CPS \geq 1, con un HR de 1,00 (IC95%: 0,80–1,24). Aunque estos análisis de sensibilidad no formaban parte del análisis confirmatorio preespecificado, sus resultados introducen incertidumbre sobre la magnitud del beneficio observado en SLE, ya que el efecto podría estar sobreestimado.

La definición de SLE adoptada tras la modificación del protocolo es consistente con la empleada en otros ensayos perioperatorios recientes de inmunoterapia que han sustentado aprobaciones regulatorias en distintos tumores. Además, el beneficio observado en SLE fue consistente en las distintas poblaciones analizadas y mostró una tendencia más marcada en los pacientes con mayor expresión de PD-L1. Asimismo, aunque la SG aún es inmadura y no fue formalmente confirmatoria en todas las poblaciones debido a la estrategia de multiplicidad preespecificada, los resultados mostraron una tendencia favorable en SG, considerada una variable robusta y clínicamente relevante. No obstante, será especialmente relevante disponer de los resultados finales de SG.

En relación con el uso de cisplatino concomitante, aproximadamente dos tercios de los pacientes incluidos en el ensayo recibieron radioterapia adyuvante sola, al no presentar factores anatomopatológicos de alto riesgo tras la resección. La estrategia evaluada contempla la administración de pembrolizumab en fase neoadyuvante, antes de la cirugía, y posteriormente en adyuvancia en combinación con radioterapia con o sin cisplatino según el riesgo postoperatorio. La clasificación en alto riesgo se estableció tras la cirugía en función de los hallazgos anatomopatológicos, principalmente la presencia de márgenes quirúrgicos positivos o extensión extracapsular ganglionar, por lo que este riesgo no podía determinarse antes del inicio del tratamiento con pembrolizumab.

Otro elemento importante para el posicionamiento terapéutico es que el ensayo no evaluó de forma específica una población considerada no candidata a cisplatino. En el estudio KEYNOTE-689, la administración de cisplatino se determinaba exclusivamente en función de los factores de riesgo anatomopatológicos tras la cirugía,

fundamentalmente márgenes positivos o extensión extracapsular ganglionar, y no en función de la presencia de comorbilidades o contraindicaciones médicas al uso de platino por lo que dificulta establecer comparaciones con otras opciones terapéuticas utilizadas en este contexto, como cetuximab concomitante con radioterapia.

El estudio no permite discriminar la contribución relativa de la fase neoadyuvante y la fase adyuvante del tratamiento con pembrolizumab. Por tanto, aunque el resultado global de la estrategia perioperatoria es favorable, no puede precisarse qué parte del beneficio procede del tratamiento antes de la cirugía y cuál del mantenimiento posterior. Tampoco puede establecerse con certeza la duración óptima del tratamiento adyuvante con pembrolizumab. Además, se observó un desequilibrio entre brazos en pacientes aleatorizados, pero finalmente no tratados (3 frente a 35), lo que podría introducir cierta incertidumbre adicional, aunque los análisis de sensibilidad realizados no modificaron de forma sustancial las conclusiones principales. Por último, la restricción final de la indicación a pacientes con CPS \geq 1 parece adecuada, dado que la actividad en tumores CPS $<$ 1 fue muy limitada y los análisis exploratorios incluso sugirieron posible detrimento en ese subgrupo.

En cuanto a la seguridad, la comparación de la toxicidad bruta entre brazos está condicionada por una exposición más prolongada en el grupo experimental (9,1 frente a 2,9 meses). En términos globales, la incidencia de al menos un EA fue prácticamente idéntica en ambos brazos y los EA más frecuentes fueron, en gran medida, los esperables por el componente locorregional del tratamiento. Asimismo, los EA de grado \geq 3 relacionados con el tratamiento fueron similares entre grupos, alrededor del 45%, lo que sugiere que la adición de pembrolizumab no incrementó de forma marcada la toxicidad grave atribuible al tratamiento en conjunto. No obstante, en términos brutos sí se observaron más SAE, más discontinuaciones e interrupciones por EA relacionados con el tratamiento y una mayor frecuencia de AESI en el brazo experimental. Este patrón es coherente con la incorporación de un fármaco adicional con toxicidad inmunomediada propia y con un tiempo de exposición más prolongado.

La principal señal diferencial de seguridad viene dada por la toxicidad inmunomediada, especialmente endocrina y pulmonar. El hipotiroidismo fue claramente más frecuente con pembrolizumab y la neumonitis, ausente en el brazo control en algunos análisis, constituye un AESI por su potencial gravedad, incluyendo un caso mortal. Aun así, el perfil cualitativo de los eventos inmunomediados fue consistente con el ya conocido para pembrolizumab y no emergieron señales nuevas específicas de esta indicación. La toxicidad observada fue manejable y compatible con el perfil conocido del fármaco, incluso en combinación con radioterapia y cisplatino. El perfil de seguridad sugiere que el beneficio clínico se obtiene en un contexto de exposición prolongada a inmunoterapia y de mayor complejidad en el manejo de la toxicidad en un escenario con intención curativa.

Para poder valorar el beneficio clínico de pembrolizumab en pacientes con CCECC localmente avanzado reseccable debemos tener en cuenta los tratamientos disponibles hasta la fecha para esta enfermedad. En estos pacientes tratados mediante cirugía, la estrategia terapéutica adyuvante se define en función de los factores de riesgo anatomopatológicos identificados tras la resección. En particular, la presencia de márgenes quirúrgicos positivos o extensión extracapsular ganglionar se asocia con un riesgo elevado de recaída locorregional y peor supervivencia, lo que llevó al desarrollo de estrategias de intensificación del tratamiento adyuvante en este subgrupo de pacientes.

La evidencia que respalda el uso de quimiorradioterapia postoperatoria con cisplatino en pacientes de alto riesgo procede fundamentalmente de dos ensayos clínicos fase III aleatorizados: RTOG 9501 y EORTC 22931, que compararon radioterapia postoperatoria sola frente a radioterapia concomitante con cisplatino en pacientes con CCECC reseccado con factores de riesgo adversos. En el ensayo RTOG 9501, los pacientes recibieron radioterapia postoperatoria con o sin cisplatino a dosis de 100 mg/m² administrado cada tres semanas durante la radioterapia. En el análisis global del estudio no se observaron diferencias significativas en SG entre ambos grupos; sin embargo, el tratamiento combinado mostró una mejora significativa en el control locorregional. Análisis posteriores del subgrupo de pacientes con márgenes positivos o extensión extracapsular ganglionar demostraron un beneficio clínicamente relevante del tratamiento combinado en términos de control locorregional y SLE (16,17).

Resultados concordantes se observaron en el ensayo EORTC 22931, que incluyó pacientes CCECC resecaado con factores de riesgo y comparó radioterapia postoperatoria frente a radioterapia concomitante con cisplatino. En este estudio, la adición de cisplatino se asoció a mejoras significativas en SLP, control locorregional y SG. En el análisis primario, la SG a 5 años fue del 53% en el grupo tratado con quimiorradioterapia frente al 40% en el grupo tratado con radioterapia sola. Un análisis combinado posterior de los ensayos RTOG 9501 y EORTC 22931 confirmó que el beneficio de añadir cisplatino se concentra fundamentalmente en pacientes con márgenes quirúrgicos positivos o extensión extracapsular ganglionar, mientras que en pacientes con otros factores de riesgo el beneficio del tratamiento combinado es menos evidente. Estos resultados consolidaron la quimiorradioterapia postoperatoria con cisplatino como el estándar de tratamiento en pacientes con enfermedad resecaada de alto riesgo (16-18).

En pacientes sin factores de alto riesgo, la radioterapia postoperatoria sola constituye el tratamiento adyuvante estándar tras cirugía. La utilidad de la radioterapia adyuvante en este contexto se basa en estudios que demostraron una reducción significativa del riesgo de recaída locorregional en pacientes con factores de riesgo intermedio tras resección quirúrgica. En los propios ensayos RTOG 9501 y EORTC 22931, así como en su análisis combinado, no se observó un beneficio claro en supervivencia con la adición de quimioterapia en ausencia de márgenes positivos o extensión extracapsular ganglionar, lo que respalda el uso de radioterapia postoperatoria sola en este grupo de pacientes (16,17).

Otra estrategia sistémica evaluada en el CCECC localmente avanzado ha sido la quimioterapia de inducción con docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo (TPF). En el ensayo TAX-323, este esquema mostró una mejora significativa de la supervivencia global y de la supervivencia libre de progresión en comparación con el régimen cisplatino-fluorouracilo en pacientes con enfermedad locorregionalmente avanzada. Sin embargo, el papel de la quimioterapia de inducción en pacientes claramente resecaables no se ha consolidado como estándar universal, y su uso se ha limitado principalmente a estrategias de preservación de órgano o a tumores potencialmente irresecaables, por lo que no será considerado un comparador en este informe (19,20).

La evidencia que respalda el uso de cetuximab concomitante con radioterapia procede principalmente de un ensayo fase III aleatorizado que comparó radioterapia sola frente a radioterapia concomitante con cetuximab en pacientes con CCECC localmente avanzado no metastásico. En este estudio, la adición de cetuximab a la radioterapia se asoció a una mejora significativa en el control locorregional y en la SG en comparación con radioterapia sola. En el análisis actualizado a largo plazo, la mediana de SG fue de 49,0 meses en el grupo tratado con cetuximab más radioterapia frente a 29,3 meses con radioterapia sola, con una HR=0,73 (IC95%: 0,56-0,95). Aunque este estudio no incluyó pacientes tratados en el contexto estrictamente postoperatorio si no como tratamiento definitivo y el papel de cetuximab ha sido posteriormente cuestionado frente a la quimiorradioterapia con cisplatino en pacientes candidatos a platino, esta estrategia continúa utilizándose en la práctica clínica en pacientes con contraindicación para cisplatino. Por este motivo, cetuximab concomitante con radioterapia se considera una opción terapéutica en determinados pacientes con CCECC localmente avanzado y se incluye como comparador en el presente informe (13,21).

Por tanto, las opciones terapéuticas que son consideradas comparadores de pembrolizumab perioperatorio+radioterapia con o sin platino concomitante son: 1) Radioterapia adyuvante o quimiorradioterapia adyuvante con cisplatino en pacientes con alto riesgo de recaída 2) Radioterapia asociada a cetuximab en pacientes con alto riesgo de recaída no candidatos a cisplatino.

La evidencia de comparaciones directas procede exclusivamente del ensayo KEYNOTE-689, en el que pembrolizumab más el estándar de tratamiento se comparó frente al estándar de tratamiento (radioterapia con o sin cisplatino según el riesgo postoperatorio). No obstante, debe tenerse en cuenta que dicho comparador agregado incluyó subpoblaciones con diferente pronóstico basal y distinto tratamiento adyuvante final, lo que añade complejidad a la interpretación del beneficio observado.

Cetuximab no fue evaluado en el ensayo ni en otras comparaciones directas y no se ha estudiado de forma específica en una población clínicamente no candidata a cisplatino frente al tratamiento experimental. Tampoco existen

comparaciones indirectas robustas o formalmente ajustadas que comparen añadir pembrolizumab perioperatorio con los comparadores (radioterapia con o sin platino concomitante y radioterapia con cetuximab).

La evidencia disponible procede fundamentalmente de ensayos realizados en momentos diferentes del manejo terapéutico, con poblaciones, diseños y variables distintas, lo que limita de forma importante la posibilidad de realizar comparaciones indirectas válidas. Por un lado, el ensayo KEYNOTE-689 evalúa una estrategia perioperatoria que incorpora inmunoterapia antes y después de la cirugía, con un seguimiento basado SLE como variable principal. Por otro lado, los estudios que establecieron los comparadores actuales —como RTOG 9501 y EORTC 22931 para la quimiorradioterapia con cisplatino o el estudio de cetuximab con radioterapia— se realizaron en contextos terapéuticos diferentes, principalmente postoperatorios o definitivos, con criterios de inclusión distintos y variables de resultado no completamente comparables, como SG o control locorregional. Estas diferencias metodológicas incluyen, entre otras, la selección de pacientes, la proporción de tumores asociados a VPH, los criterios de riesgo postoperatorio, la definición de los endpoints y el momento de administración del tratamiento sistémico (perioperatorio en KEYNOTE-689 frente a exclusivamente adyuvante o definitivo en los estudios históricos) (16–18,21).

Las guías clínicas de EHNS-ESMO-ESTRO son del 2020, establecen que el tratamiento de elección en el CCECC localmente avanzado resecable es la resección quirúrgica seguida de tratamiento adyuvante adaptado al riesgo postoperatorio. La quimiorradioterapia con cisplatino está indicada en pacientes con márgenes positivos o extensión extracapsular ganglionar, mientras que en pacientes sin estos factores la estrategia recomendada es radioterapia adyuvante sola. En pacientes con contraindicación para cisplatino, las guías consideran radioterapia con cetuximab como posible alternativa terapéutica (6).

Las guías clínicas SEOM para el tratamiento del CCECC son del 2021, recomiendan un enfoque terapéutico basado en cirugía seguida de tratamiento adyuvante según el riesgo patológico en pacientes con CCECC localmente avanzado resecable. En presencia de márgenes positivos o extensión extracapsular ganglionar, el estándar es quimiorradioterapia con cisplatino. En pacientes con riesgo intermedio tras la cirugía se recomienda radioterapia adyuvante sola. En situaciones en las que el cisplatino esté contraindicado, puede considerarse radioterapia con cetuximab como alternativa terapéutica (11).

Las guías de práctica clínica de ASCO 2019 para el manejo y el tratamiento del CCECC de la cavidad oral y la orofaringe recomiendan que los pacientes con CCECC resecado con márgenes positivos o extensión extracapsular ganglionar reciban quimiorradioterapia postoperatoria con cisplatino, basada en la evidencia de los ensayos RTOG 9501 y EORTC 22931. En pacientes con factores de riesgo intermedio, la recomendación es radioterapia adyuvante sola tras cirugía. ASCO señala que en pacientes que no pueden recibir cisplatino deben considerarse estrategias alternativas de tratamiento concomitante con radioterapia, incluyendo cetuximab en determinados contextos clínicos (12).

Las guías NCCN de cabeza y cuello de 2025 recomiendan que el manejo del CCECC localmente avanzado resecable se base principalmente en cirugía seguida de tratamiento adyuvante según los factores de riesgo patológicos. En pacientes con márgenes positivos o extensión extracapsular ganglionar, se recomienda quimiorradioterapia postoperatoria con cisplatino como tratamiento estándar. En ausencia de estos factores de alto riesgo, la recomendación es radioterapia adyuvante sola. Para pacientes que no pueden recibir cisplatino, las guías contemplan radioterapia con cetuximab como alternativa en determinados casos (10).

La escala ESMO-MCBS v.2.0 proporciona una herramienta para evaluar la magnitud del beneficio clínico de los tratamientos oncológicos. En escenarios con intención curativa se utilizan los formularios 1a-1c, que clasifican el beneficio clínico en tres categorías (A-C). Aplicando el formulario 1a a los resultados del ensayo pivotal KEYNOTE-689, se obtendría una valoración de A, indicativa de un beneficio clínico. La anotación AT (acute toxicity) refleja la presencia de toxicidad aguda relevante asociada al tratamiento evaluado (22).

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes.

Nombre	Pembrolizumab perioperatorio (Keytruda®) + radioterapia adyuvante con o sin cisplatino (14,23)	Radioterapia adyuvante con o sin cisplatino (23)	Radioterapia adyuvante con cetuximab (Erbix®) (24)
Presentación	<p>Pembrolizumab 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Vial de 4 ml con 100 mg de pembrolizumab. Administración I.V.</p> <p>Cisplatino Accord 1 mg/ml se trata de un concentrado para solución para perfusión IV.</p>	<p>Cisplatino 1 mg/ml se trata de un concentrado para solución para perfusión IV.</p>	<p>Cetuximab 5 mg/ml solución para perfusión. Administración por vía intravenosa mediante bomba de perfusión, goteo por gravedad o bomba de jeringa</p>
Posología y vía de administración	<p>La dosis recomendada de Pembrolizumab en monoterapia es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.</p> <p>La dosis recomendada de Pembrolizumab como parte de un tratamiento en combinación es 200 mg cada 3 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.</p> <p>cisplatino 100 mg/m² cada tres semanas o esquemas semanales de 40 mg/m² durante la radioterapia</p>	<p>Cisplatino 100 mg/m² cada tres semanas o esquemas semanales de 40 mg/m² durante la radioterapia</p>	<p>Cetuximab se administra una vez a la semana. La dosis inicial es 400 mg de cetuximab por m² de superficie corporal. Todas las dosis semanales posteriores son de 250 mg/m² cada una.</p>
Indicación aprobada en FT	<p>Pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado resecable como tratamiento neoadyuvante, continuado como tratamiento adyuvante en combinación con radioterapia con o sin cisplatino concomitante y luego en monoterapia, en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1.</p> <p>Cisplatino está indicado para el tratamiento de: carcinoma escamoso de cabeza y cuello avanzado o con metástasis</p>	<p>Cisplatino está indicado para el tratamiento de: carcinoma escamoso de cabeza y cuello avanzado o con metástasis</p>	<p>En pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, cetuximab se utiliza de forma concomitante con radioterapia. Se recomienda iniciar el tratamiento con cetuximab una semana antes de la radioterapia y continuar el tratamiento con cetuximab hasta el final del periodo de radioterapia.</p>
Características diferenciales <i>(en caso de que sean relevantes)</i>	-	-	<p>Antes de la primera perfusión se debe administrar al paciente un antihistamínico y un corticoesteroide al menos 1 hora antes de la administración de cetuximab. Se recomienda esta medicación previa en todas las perfusiones posteriores</p>



4.- Conclusión

Pembrolizumab está autorizado en combinación con radioterapia con o sin cisplatino como tratamiento perioperatorio en pacientes adultos con CCECC localmente avanzado resecable con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 1). La evidencia que sustenta esta indicación procede fundamentalmente del ensayo fase III KEYNOTE-689, que comparó pembrolizumab perioperatorio añadido al tratamiento estándar frente al tratamiento estándar solo, consistente en cirugía seguida de radioterapia adyuvante con o sin cisplatino según los factores de riesgo anatomopatológicos.

En el estudio, pembrolizumab perioperatorio mostró una mejora significativa en SLE, objetivo primario del ensayo. En la población con CPS ≥ 1 , la mediana de SLE fue de 59,7 meses (IC95%: 37,9–no alcanzado) en el brazo tratado con pembrolizumab frente a 29,6 meses (IC95%: 19,5–41,9) en el brazo control, con un HR=0,70 (IC95%: 0,55–0,89; p=0,0014), observándose resultados consistentes también en la población con CPS ≥ 10 y en la población global. La SG era inmadura en el momento del análisis intermedio por lo que no alcanzó la confirmación formal en todas las poblaciones analizadas debido a la estrategia de control de multiplicidad. Desde el punto de vista de seguridad, la incidencia global de EA fue similar entre ambos brazos, con una mayor frecuencia de eventos inmunomediados y discontinuaciones relacionadas con el tratamiento en el grupo tratado con pembrolizumab, en un contexto de exposición más prolongada al tratamiento. El perfil de seguridad observado fue consistente con el conocido para pembrolizumab en otras indicaciones y compatible con su uso en combinación con radioterapia con o sin cisplatino.

La comparación directa procede exclusivamente del ensayo KEYNOTE-689, en el que pembrolizumab se comparó frente a un estándar de tratamiento agregado basado en cirugía seguida de radioterapia con o sin cisplatino, no existen comparaciones directas con quimiorradioterapia con cetuximab en pacientes que no pueden recibir cisplatino. Tampoco se dispone de comparaciones indirectas ajustadas que permitan establecer comparaciones formales entre pembrolizumab y las opciones terapéuticas disponibles en este contexto. Por tanto, la comparación con estas estrategias debe interpretarse con cautela y se basa fundamentalmente en la contextualización de los resultados frente a la evidencia histórica de los tratamientos adyuvantes en CCECC localmente avanzado resecable.

Aunque el ensayo KEYNOTE-689 cumplió su objetivo primario de eficacia en términos de SLE, existen algunos elementos de incertidumbre que deben tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados. En particular, el estudio no permite discriminar la contribución relativa de la fase neoadyuvante y la fase adyuvante del tratamiento con pembrolizumab. Asimismo, la modificación durante el estudio de la definición de SLE y la gestión de las progresiones radiológicas antes de la cirugía introducen cierta incertidumbre metodológica en la estimación del efecto del tratamiento. En este contexto, los resultados a largo plazo, especialmente en términos de SG y duración del beneficio, serán relevantes para confirmar la magnitud del beneficio clínico.

Pembrolizumab perioperatorio en combinación con radioterapia con o sin cisplatino se considera una alternativa preferente en pacientes con CCECC localmente avanzado resecable con CPS ≥ 1 frente al tratamiento estándar basado en radioterapia adyuvante con o sin cisplatino concomitante, si bien será relevante disponer de datos adicionales de seguimiento que permitan confirmar el impacto definitivo de esta estrategia terapéutica.

Aunque solo se dispone de comparaciones indirectas de carácter descriptivo, en pacientes con factores de alto riesgo no candidatos a recibir cisplatino, pembrolizumab perioperatorio en combinación con radioterapia adyuvante se considera una opción preferente frente a radioterapia asociada a cetuximab en base a la evidencia científica disponible sobre los tratamientos concomitantes con radioterapia en esta indicación.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 26 de noviembre de 2020;6(1):92.
2. Head and Neck Cancers - NCI [Internet]. 2021 [citado 3 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet>
3. European Public Assessment Report (EPAR) Keytruda®(pembrolizumab). No Procedimiento: EMA/VR/0000245108.
4. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63.
5. Global Cancer Observatory Spain fact sheet [Internet]. [citado 3 de marzo de 2026]. Disponible en: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/724-spain-fact-sheet.pdf?utm_source=chatgpt.com
6. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† - *Annals of Oncology* [Internet]. [citado 2 de marzo de 2026]. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39949-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39949-X/fulltext)
7. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 1 de julio de 2010 [citado 3 de marzo de 2026];363(1):24-35. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0912217>
8. Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. enero de 2011;11(1):9-22.
9. Hashibe M, Brennan P, Chuang S chun, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between Tobacco and Alcohol Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 10 de febrero de 2009 [citado 3 de marzo de 2026];18(2):541-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0347>
10. NCCN Guidelines Head an Neck Cancers v1.2026 [Internet]. [citado 2 de marzo de 2026]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
11. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 1 de mayo de 2021 [citado 2 de marzo de 2026];23(5):913-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02533-1>
12. Koyfman SA, Ismaila N, Holsinger FC. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract* [Internet]. mayo de 2019 [citado 2 de marzo de 2026];15(5):273-8. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.18.00727>
13. Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P, Haugen Cange H, Hammarstedt-Nordenvall L, Reizenstein J, et al. ARTSCAN III: A Randomized Phase III Study Comparing Chemoradiotherapy With Cisplatin Versus Cetuximab in Patients With Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 30 de abril de 2026];39(1):38-47. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7771720/>
14. FICHA TECNICA KEYTRUDA 25 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 2 de marzo de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html
15. Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y, Tourneau CL, Lee NY, Westra W, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2 de julio de 2025 [citado 2 de marzo de 2026];393(1):37-50. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2415434>
16. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 6 de mayo de 2004 [citado 10 de marzo de 2026];350(19):1945-52. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa032641>
17. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* [Internet]. 6 de mayo de 2004 [citado 10 de marzo de 2026];350(19):1937-44. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa032646>
18. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. octubre de 2005;27(10):843-50.



19. Vermorken JB, Remenar E, Herpen C van, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 25 de octubre de 2007 [citado 4 de marzo de 2026];357(17):1695-704. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa071028>
20. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkvist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 25 de octubre de 2007 [citado 4 de marzo de 2026];357(17):1705-15. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa070956>
21. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* [Internet]. 9 de febrero de 2006 [citado 4 de marzo de 2026];354(6):567-78. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa053422>
22. ESMO MCBS Pembrolizumab Keynote 689.
23. :: CIMA :: FICHA TECNICA CISPLATINO ACCORD 1 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [citado 12 de marzo de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72609/FichaTecnica_72609.html
24. :: CIMA :: FICHA TECNICA ERBITUX 5 MG/ML SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 12 de marzo de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04281003/FT_04281003.html

