



ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA APLICADA

Efectividad de los anticuerpos monoclonales anti PD-1 frente a los anti CTLA-4 en los pacientes con melanoma avanzado: un metaanálisis

ANGIE KATHERINE TURRIAGO CASTAÑEDA



**Universidad[®]
Católica
de Manizales**

VIGILADA MINEDUCACIÓN

*Obra de Iglesia
de la Congregación*



*Hermanas de la Caridad
Dominicas de La Presentación
de la Santísima Virgen*

Efectividad de los anticuerpos monoclonales anti PD-1 frente a los anti CTLA-4
en los pacientes con melanoma avanzado: un metaanálisis

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de especialista
en estadística aplicada

Asesor

Yeison Alberto Garces Gómez¹

Autores:

Angie Katherine Turriago Castañeda

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE MANIZALES

FACULTAD DE EDUCACIÓN

ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA APLICADA

MANIZALES

2023

¹ ORCID: 0000-0002-9409-3652

Efectividad de los anticuerpos monoclonales anti PD-1 frente a los anti CTLA-4 en los pacientes con melanoma avanzado: un metaanálisis

Turriago, Angie²
angie.turriago@ucm.edu.co

Resumen

El presente estudio se trata de un metaanálisis que busca comparar la efectividad de los dos grupos de medicamentos más utilizados para el melanoma avanzado, un tipo de cáncer de piel que hoy en día es reconocido como un problema de salud pública, al estar directamente relacionado con la exposición a la luz solar sin protección, lo que hace que sea una entidad frecuentemente encontrada en campesinos y demás personas cuyas labores exigen largas jornadas bajo la luz solar. En un primer momento se realizó la búsqueda sistemática de la evidencia disponible, se extrajeron los datos necesarios para el análisis estadístico y finalmente se llevó a cabo el mismo en el software JASP. Este análisis permite establecer la superioridad en cuanto a efectividad de uno u otro grupo de tratamiento de acuerdo a la evidencia disponible y determinar la necesidad de nuevos ensayos clínicos.

Abstract

The present study is a meta-analysis that seeks to compare the effectiveness of the two groups of drugs most used for advanced melanoma, a type of skin cancer that today is recognized as a public health problem, being directly related to exposure to sunlight without protection, which makes it an entity frequently found in peasants and other people whose work requires long hours in sunlight. At first, the systematic search of the available evidence was carried out, the necessary data for the statistical analysis were extracted and finally it was carried out in the JASP software. This analysis allows to establish the superiority in terms of effectiveness of one or another treatment group according to the available evidence and determine the need for new clinical trials.

² Universidad Católica de Manizales

1. Introducción

El melanoma es un tipo de cáncer de piel que se desarrolla a partir de las variaciones malignas de los melanocitos, los cuales son las células encargadas de producir el pigmento de la piel (1,2). Es la forma más grave de cáncer de piel, considerado hoy en día un problema de salud pública, y de igual forma reconocido por su alto potencial de metástasis (3). Se han desarrollado tecnologías farmacológicas que buscan prolongar la esperanza de vida de las personas que reciben este diagnóstico en estado avanzado, cuando la resección quirúrgica de los tumores ya no parece ser una opción terapéutica exitosa. El antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA 4) y los puntos de control inmunitarios de muerte programa (PD 1), están aprobados para tratar pacientes con melanoma avanzado, metastásico o irresecable (4). Con la presente investigación se pretende realizar una revisión sistemática de la literatura y un análisis estadístico tipo metaanálisis que permita comparar la eficacia de estos dos grupos de medicamentos en el manejo del melanoma avanzado.

2. Planteamiento del problema

El melanoma contribuye en gran medida a la mortalidad por cáncer en todo el mundo, existe un grupo de pacientes en los que se determina la existencia de esta enfermedad en un estado avanzado donde no es posible su extirpación quirúrgica (5), por lo que resulta necesario utilizar terapias sistémicas que han demostrado superioridad en comparación con los métodos convencionales como la quimioterapia. Los anticuerpos monoclonales antiPD – 1 y anti CTLA-4 están aprobados para el tratamiento del melanoma y de otros cánceres como el de pulmón y se encuentra en estudios para determinar la viabilidad de su uso en otros tipos de cáncer (4,5).

Existen diferentes protocolos de tratamiento, incluso se utilizan en combinación, por lo que se pretende a luz de la evidencia determinar cuál de estos protocolos es superior en cuanto a mejorar las tasas de supervivencia general de los pacientes con melanoma avanzado.

3. Objetivo general

Determinar, según la literatura disponible, de los anticuerpos monoclonales antiPD1 (nivolumab y pembrolizumab) frente a los anti CTLA4 (ipilimumab) en cuanto a supervivencia general en pacientes con melanoma cutáneo metastásico o irresecable.

4. Objetivos específicos

- Establecer la epidemiología actual, regional y mundial, del melanoma cutáneo metastásico
- Determinar los tratamientos disponibles actualmente para el melanoma cutáneo metastásico
- Definir las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del pembrolizumab, ipilimumab y nivolumab

5. Marco teórico

El melanoma es un tipo de cáncer de piel que se desarrolla a partir de las variaciones malignas de los melanocitos, los cuales son las células encargadas de producir el pigmento cutáneo (1,2). Es la forma más grave de cáncer de piel, considerado hoy en día un problema de salud pública, y de igual forma reconocido por su alto potencial de metástasis (3). Aunque se considera que el melanoma es una enfermedad moderna que se asocia al aumento en la búsqueda de exposición solar, se conocen casos a lo largo de la historia, el primer caso es documentado por Hipócrates de Cos, pero aproximadamente desde el año 2400 ya se tenían hallazgos en momias precolombinas. En la literatura médica europea se tenían múltiples referencias a “tumores negros fatales con metástasis y liquido negro en el cuerpo” (6). El melanoma representa una enfermedad agresiva con alto potencial de metástasis con extrema eficacia que dependerá del grosor de Breslow del cáncer primario, la infiltración a ganglios linfáticos locales y el grado de ulceración (3).

En América Latina, Colombia ocupa el cuarto lugar en incidencia de melanoma, después de Estados Unidos, Canadá y Uruguay, con un factor atribuible para Suramérica de 62.1% según los datos de GLOBOCAN 2012 con 587 casos para ese año (7). Esto puede ser debido a que existe un número importante de la población que se dedica a las actividades de agricultura como sustento básico, lo que implica una importante exposición a la luz solar, esto sumado a la falta de cultura en el cuidado de la piel como la importancia del uso de bloqueador solar y consultar oportunamente ante cualquier hallazgo para un diagnóstico temprano. En Colombia, la ciudad de Cali, reporta tasas de mortalidad por esta causa, que han venido en ascenso desde el año 1984, de 1,3 a 2,5 en hombres y de 1,1 a 1,7 en mujeres (8).

La piel constituye una barrera física de protección que le permite al organismo la interacción con el ambiente circundante, es una estructura dinámica compleja compuesta por gran variedad de células y tejidos y de igual forma, abarca una gran cantidad de funciones. Posee tres capas principales: La epidermis, que tiene una función inmunitaria innata y protege contra la radiación ultravioleta. La dermis, el elemento estructural principal que contiene componentes celulares, una matriz fibrosa y una matriz difusa, a su vez alberga vasos sanguíneos, linfáticos y nervios, y por último la hipodermis o tejido celular subcutáneo donde se encuentra una gran cantidad de estructuras vasculares y nerviosas. En el nivel basal de la epidermis se encuentran los melanocitos, de los que se encuentran alrededor de 1500 células por milímetro cuadrado y tienen una replicación baja de 2 veces al año. En respuesta a la radiación ultravioleta los queratinocitos, producen la horma estimulante de melanocitos que se une al receptor de melanocortina 1, e induce la producción de melanina (9).

Los factores de riesgo involucrados en su aparición se pueden clasificar en aquellos propios del cuerpo humano como el fototipo de piel, los nevos pigmentados, genética y herencia, inmunosupresión y los cánceres de piel no melanoma; y con el ambiente como la radiación ultravioleta, el uso de pesticidas, la exposición prolongada al sol y quemaduras solares y la localización geográfica. De estos la exposición a la radiación ultravioleta, ya sea natural o artificial, es el principal factor de riesgo relacionado con el desarrollo de melanoma, estos rayos son absorbidos por las proteínas nucleares de los melanocitos promoviendo mutaciones y la carcinogénesis (1–3).

El desarrollo de melanoma está determinado por la interacción de la intensidad de la exposición a factores de riesgo, polimorfismos y mutaciones heredadas en los genes asociados a melanoma. Por otro lado, se producen cambios malignos en la piel como producto de la radiación ultravioleta, debido a los efectos mutagénicos en el ADN que esta produce, también reduciendo las defensas inmunitarias cutáneas y

promover la producción de especies reactivas de oxígeno (1,3,10). La melanina posee características antioxidantes, los cuales bajo la acción de la radiación UV, se tornan en agentes pro oxidantes que inician la carcinogénesis provocando daños en el ADN y a su vez activando vías de señalización que dan como resultado la proliferación descontrolada de los melanocitos. Estas vías de señalización se clasifican en ocho grupos que describen el desarrollo de los diferentes tipos de melanoma, los cuales a su vez se dividen en dos grupos según estén asociados a no al daño solar acumulativo. Los principales precursores relacionados con el desarrollo de mutaciones como resultado de la exposición crónica solar son los protooncogenes B-RAF, la neurofibromina -1 (NF-1) y las mutaciones en NRAS. Por otro lado, la mutación en BRAFV600E se relaciona con exposición solar intermitente y limitada. Los principales genes involucrados reconocidos hasta el momento son CDKN2A y CDK4 que se encargan del control del ciclo celular y se encuentran en el 20 a 50% de los melanomas familiares hereditarios (3,10). Los polimorfismos del receptor de melanocortina y las mutaciones en el gen PTEN, este último involucrado en la inducción de proteínas supresoras del ciclo celular, se han encontrado en un 30 – 60% de los melanomas no familiares. Los oncogenes N-RAS y BRAF, están involucradas en la proliferación y transformación maligna de los melanocitos, mediante la inducción no controlada de las cinasas generando proliferación y senescencia celular. Las células de melanoma expresan altos niveles de BCL-2 y BCL-X que son moléculas antiapoptóticas, como mecanismo de defensa, por lo que son objetivos terapéuticos importantes (10).

El diagnóstico generalmente es clínico, y muchas veces facilitado por el mismo paciente quien consulta ante el hallazgo de un “lunar” o lesión en la piel de reciente aparición o que ha venido cambiando su tamaño y características. Esto favorece el hecho de que se pueda realizar un diagnóstico temprano lo que es uno de los factores más importantes para lograr un tratamiento oportuno en estadios donde la curación total es muy probable. Para su identificación desde hace un tiempo considerable se viene utilizando el sistema de diagnóstico ABCD que hace alusión a las siguientes características típicas: Asimetría, bordes irregulares, cambio de color y diámetro mayor a 6 mm (11). Sin embargo, no se debe olvidar que el melanoma comprende varios subtipos con características morfológicas muy variadas que se pueden confundir con lesiones benignas, como es el caso de melanoma nodular o amelanocítico, y generar diagnósticos erróneos y demora en el inicio de tratamiento, por lo que ante la sospecha clínica y la duda diagnóstica, es preferible el uso de biopsia (2,11). Gracias a la introducción de técnicas como la dermatoscopia y la dermatoscopia se ha facilitado la diferenciación entre lesiones melanocíticas y no melanocíticas tanto para dermatólogos como para médicos generales, aumentando las probabilidades de un diagnóstico correcto (2,11,12).

El abordaje terapéutico debe incluir una identificación de biomarcadores que puedan predecir los beneficios y la respuesta individual del paciente, el más importante es la identificación de las mutaciones BRAF, en particular BRAFV600E, que indican respuesta positiva a inhibidores BRAF, como vemurafenib, dabrafenib y enorafenib. Las características pronósticas más importantes a tener en cuenta son el grosor de Breslow, la ulceración y la tasa mitótica, el nivel de Clark no es confiable y no se debe confundir un Clark nivel 4 con estadio IV (11).

El tratamiento para los tumores primarios localizados es la extirpación quirúrgica del tumor y del tejido sano circundante (2). Para los pacientes con enfermedad metastásica, además la extirpación quirúrgica del tumor primario en caso de que este se identifique, se debe iniciar terapias sistémicas (10,13,14). El melanoma estadio IV, que indica la presencia de metástasis a tejidos blandos u órganos internos, tiene un pronóstico muy grave, más sin embargo la introducción de nuevas terapias como los inhibidores de puntos

de control y las terapias dirigidas anti – BRAF, han inducido una mejora significativa en la supervivencia global (15).

La inmunoterapia se divide en 4 grupos principales. Los primeros incluyen citocinas, interferones y factores estimulantes de colonias granulocitos y monocitos. La segunda es la vacunación basada en péptido, virus o ADN. El tercer grupo es la terapia celular adoptiva, con el uso de linfocitos específicos y el cuarto grupo incluye los inhibidores de puntos de control inmunitarios (13). En los últimos años se ha llegado al descubrimiento de anticuerpos dirigidos a dianas específicas como la muerte celular antiprogramada (PD – 1) y la proteína asociada a linfocitos anticitotóxicos. Todas las terapias anteriores han aumentado drásticamente las tasas de supervivencia y han revolucionado históricamente el manejo del melanoma metastásico (16,17).

A pesar de lo prometedoras que son las inmunoterapias disponibles, no son efectivas en la totalidad de casos, además presenta frecuentemente resistencia después de cierto tiempo de tratamiento y muchos casos también deben ser suspendidos por los efectos adversos que no son tolerados por los pacientes (18). Las vacunas contra el cáncer, que no son profilácticas si no terapéuticas, han sido últimamente estudiadas en el campo del melanoma metastásico (13,17,19). Las vacunas buscan activar el sistema inmunitario para que reconozcan y ataquen las células cancerosas. Actualmente se está probando la vacuna FixVac, de ARN liposomal intravenosa que se dirige a 4 antígenos no mutados presentes en los tumores de melanoma (17,19). Desde hace varios años están aprobadas las terapias con virus oncolíticos donde el T-VEC (Talimogene laherparepvec) ha demostrado efectividad con la aplicación intralesional en pacientes con melanoma irreseccable, Sin embargo, se requieren más estudios que comprueben su eficacia y seguridad (20).

5.1. Tecnologías en salud de interés

Puntos de control inmunitarios de muerte programada: Pembrolizumab (Keytruda®) y Nivolumab (Opdivo®)

Keytruda® (pembrolizumab), es un anticuerpo monoclonal anti – PD1 producido mediante tecnología de ADN recombinante aprobado en Colombia para el tratamiento de melanoma metastásico o no resecable, cuyo registro sanitario se encuentra en trámite de renovación por parte del Invima.

Características del medicamento:

Nombre genérico	Pembrolizumab
Nombre comercial	Keytruda®
Código ATC	L01XC18
Registro sanitario	2017M-0017599
Mecanismo de acción	Regula la activación de las células T mediante la unión a sus ligandos (4)
Dosis recomendada	200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas
Vía de administración	Infusión intravenosa en un periodo de 30 minutos

Presentación	Solución inyectable para infusión intravenosa
Fabricante	Merck Sharp Dohme

Opdivo® (Nivolumab), es un anticuerpo monoclonal producido mediante ADN recombinante. Fue aprobado en abril de 2016 por el INVIMA para el tratamiento del melanoma irreseccable o metastásico en adultos sin mutación BRAFV600, solo en combinación con otros medicamentos de su mismo grupo farmacológico (21).

Nombre genérico	Nivolumab
Nombre comercial	Opdivo®
Código ATC	L01XC17
Registro sanitario	2016M- 0017496
Mecanismo de acción	Bloquea receptor de muerte programada PD – 1 que se encuentra en las células T inhibiendo la proliferación de estas células y la producción de citoquinas ((18).
Dosis recomendada	240 mg cada 2 semanas hasta la aparición de la progresión de la enfermedad (21)
Vía de administración	Infusión intravenosa en un periodo de 60 minutos
Presentación	Solución inyectable para infusión intravenosa
Fabricante	Bristol Myers Squibb Company

Anticuerpos anti CTLA 4: Ipilimumab (Yervoy®)

Yervoy®(ipilimumab), es un anticuerpo monoclonal anti- CTLA-4 producido mediante tecnología de ADN recombinante, fue aprobado por el INVIMA en abril de 2012 y, renovado nuevamente en 2018, para el tratamiento del melanoma avanzado irreseccable o metastásico en adultos, solo en combinación con otros medicamentos de su mismo grupo farmacológico ((22).

Características del medicamento:

Nombre genérico	Ipilimumab
Nombre comercial	Yervoy®
Código ATC	L01XC11
Registro sanitario	2018M-0013139-R1
Mecanismo de acción	Bloqueo la interacción de CTLA – 4 (proteína de membrana) con sus ligandos lo que aumenta la proliferación y activación de las células T efectoras que se infiltran en el tumor ((18).
Dosis recomendada	3 mg/kg cada 3 semanas con un total de 4 dosis según tolerancia (22)
Vía de administración	Infusión intravenosa en un periodo de 90 minutos

Presentación	Solución inyectable para infusión intravenosa
Fabricante	Bristol Myers Squibb Company

6. Materiales y métodos

6.1. Pregunta de investigación

6.1.1. Formulación de la pregunta de investigación

Para la búsqueda de la evidencia se planteó una pregunta clínica utilizando la estrategia PICO, la cual se presenta a continuación en prosa y desagregada en sus componentes (Tabla 1):

En pacientes con melanoma cutáneo avanzado, ¿Cuál es la efectividad los anticuerpos antiPD-1 comparada con los antiCTLA – 4 para aumentar la tasa de supervivencia general?

Componente	Desagregado
Población	Pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo avanzado
Intervención	AntiPD1
Comparador	Anti CTL4
Outcome	Tasa de supervivencia general

Tabla 1. Desarrollo pregunta PICO para búsqueda de evidencia

6.1.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

La pregunta clínica fue sometida a análisis por un evaluador externo epidemiólogo experto en revisiones sistemáticas el cual realizo dos correcciones previas, hasta llegar a la pregunta actual PICO definitiva.

6.2. Búsqueda de evidencia

6.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Las siguientes fuentes serán revisadas y consultadas con la intención de buscar la mejor evidencia disponible que directamente responda a la pregunta PICO planteada: PubMed/Medline, EMBASE, registro de ensayos clínicos de Cochrane Library, LILACS, registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov, The National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos, European Society For Medical Oncology (ESMO), The American Society OF Clinical Oncology (ASCO), de estudios publicados desde el 01 de enero de 2014 al 04 de abril de 2022. Los términos de búsqueda incluirán: “Melanoma”, “Advanced Melanoma”, “Stage IV melanoma”, “Metastatic Melanoma”, “Unresectable melanoma”, “ipilimumab”, “Nivolumab”, “Anti CTLA- 4 Mab”, “Progression Free Survival”, “Tumor response”. Se planteará restringir

el idioma a inglés, español y francés y se seguirán las pautas planteadas por la declaración de PRISMA 2020.

6.2.2. Otros métodos de búsqueda

Se realizará una revisión manual de sitios web de instituciones nacionales de agencias gubernamentales e internacionales como el Instituto Nacional Cancerológico (INC), Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), OMS, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Agency for Research on Cancer (IARC), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INHATA) a través del Center for Reviews and Dissemination (CRD), en Drug Effectiveness Review Project (DERP), el Technology Evaluation Centre (TEC), en el International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan), en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), en la Food and Drug Administration (FDA). También se realizará una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

6.3. Criterios de elegibilidad

Se realizarán una selección de artículos tras la lectura de título y resumen de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión que se establecerán. Los trabajos seleccionados se recuperarán a texto completo para su lectura, donde se aplicará de nuevo los criterios señalados para determinar cuáles artículos serán seleccionados definitivamente para la revisión.

6.3.1. Criterios de inclusión

- Ensayos controlados aleatorizados en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo avanzado
- Estudios comprendidos entre el año 2014 al 2022
- Ensayos donde el grupo comparador haya recibido nivolumab solo
- Estudios que informen al menos uno de los siguientes resultados clínicos: Supervivencia (supervivencia general, tasa de supervivencia general).

6.3.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron reportes de caso, resúmenes de congreso, cartas al editor, artículos de opinión, cohortes, estudios clínicos en fase I. Se realizó la selección de los artículos potencialmente elegibles mediante la lectura de títulos y resúmenes. Luego, se hizo una lectura del texto completo de todos los estudios restantes para determinar si cumplen con los criterios elegibilidad.

7. Resultados

Después de realizar la búsqueda en las bases de datos electrónicas, esta arrojó un total de 38 artículos. De estos, 22 fueron excluidos en primer momento ya que el título o el abstract no cumplía con los criterios de inclusión. De los 16 restantes, 4 fueron excluidos debido a que el agente comparador no cumplía con

los criterios de inclusión, 5 estudios se encontraban en fase I, 1 estudio los agentes en cáncer no melanoma y 1 debido a que el outcome no cumplía con los criterios (Figura 1).

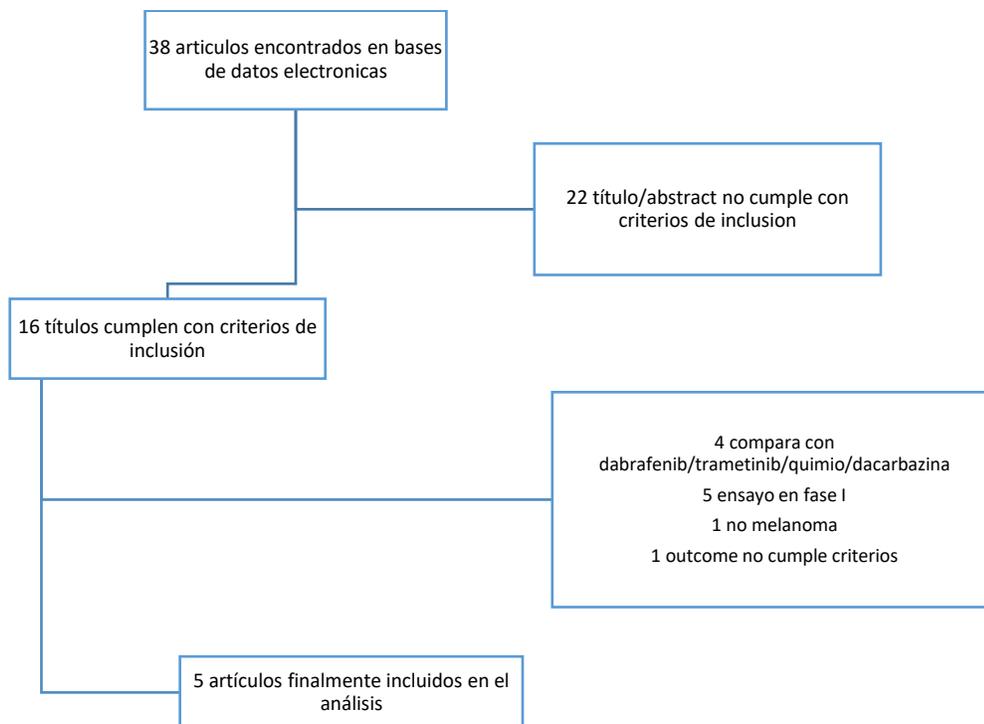


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios

7.1. Características de los estudios

Los 5 estudios incluían 1085 pacientes que recibieron nivolumab, 1408 recibieron ipilimumab, 556 recibieron pembrolizumab y 2195 recibieron nivolumab + ipilimumab (Tabla 2). Se incluyeron ensayos en fase III en su mayoría y un ensayo en fase II. La edad media de los participantes estuvo entre 59,6 y 60,3 años. Las principales medidas de resultado fueron supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, seguridad y tolerabilidad y todos en común evaluaron supervivencia general.

Estudio	Checkmate 067 (2022)(24)	Checkmate 238 (2020)(25)	Checkmate 915 (2023)(26)	Checkmate 069 (2016)(27)	Keynote 006 (2019)(28)
Autor	Wolchock et al.	Ascierto et al.	Weber et al.	Hodi et al.	Robert et al.
Agente	Nivolumab+ipilimumab	Nivolumab	Nivolumab+ipilimumab	Nivolumab+ipilimumab	Pembrolizumab
Fase	III	III	III	II	III
No. de participantes	945	906	1844	142	834
Edad media	59,6	54,0	54,2	63,7	60,3
Condición	Melanoma irresecable o metastásico	Melanoma	Melanoma	Melanoma irresecable Melanoma metastásico	Melanoma

Brazos	A: Nivolumab B: Nivolumab + ipilimumab C: Ipilimumab	A: Nivolumab vs placebo B: Ipilimumab vs placebo	A: Nivolumab + ipilimumab B: Nivolumab	A: Nivolumab + ipilimumab B: Ipilimumab	A: Ipilimumab B: Pembrolizumab Q2W C: Pembrolizumab Q3W
Diseño del estudio	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado controlado
Outcome	Supervivencia libre de progresión Supervivencia general Tasa de supervivencia global Tasa de respuesta objetiva	Supervivencia libre de recurrencia Supervivencia general Seguridad y tolerabilidad	Supervivencia sin recurrencia Supervivencia general Supervivencia libre de progresión Tiempo hasta las terapias de próxima línea	Tasa de respuesta objetiva Supervivencia libre de progresión Supervivencia general	Supervivencia libre de progresión Supervivencia general Tasa de respuesta objetiva
Q2W: Cada 2 semanas Q3W: Cada 3 semanas					

Tabla 2. Principales características de los estudios incluidos en el análisis

7.2. Evaluación de la calidad de los estudios

Para evaluar la calidad de las publicaciones, se sometieron los artículos seleccionados para el análisis, a la lista de verificación de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) 2020 (23).

7.3. Métodos estadísticos

Se realizaron todos los análisis estadísticos con el software JASP (Versión 0.17.2.1). Para el metaanálisis se utilizaron los Hazard Ratio (HR) para comparar las variables. Todos los resultados se informaron con intervalos de confianza del 95%. Dado que la heterogeneidad informada por la prueba I^2 fue menor al 50% se utilizó un modelo de efectos fijos. Se realizaron 3 análisis de eficacia: antiPD1 + CTLA4 versus CTLA4 (grupo 1), AntiPD1 versus CTLA4 (grupo 2) y AntiPD1 + CTLA4 versus AntiPD1 (grupo 3), para lo cual el resultado primario fue la supervivencia general, la cual fue informada por los todos los estudios incluidos.

7.4. Grupo 1 Anti PD-1 versus anti CTLA-4

En este subgrupo el HR combinado fue de 0,70 (IC95%: 0,55 – 0,85), $I^2= 2\%$, $P = <0.001$, (Figura 2). El resultado muestra que el tratamiento con anticuerpos monoclonales antiPD1 (nivolumab/pembrolizumab) en pacientes con melanoma avanzado tiene mayor beneficio que el tratamiento con los anticuerpos monoclonales antiCTLA4 (ipilimumab), observándose en los pacientes manejados con nivolumab o pembrolizumab una mayor tasa de supervivencia general.

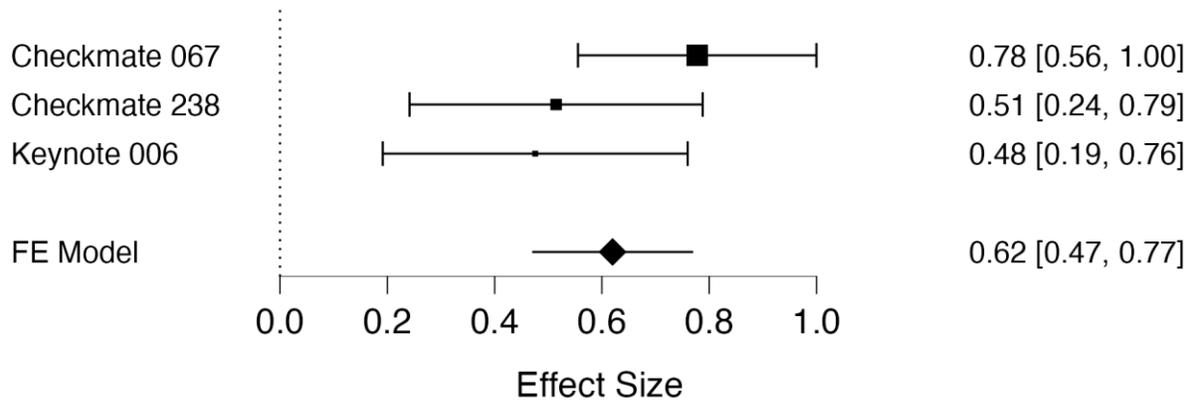


Figura 2. Forest plot del análisis de supervivencia general del grupo anti PD1 versus anti CTLA4

7.5. Grupo 2 Nivolumab + ipilimumab versus nivolumab solo

En el grupo que busca comparar la combinación de ambos tipos de anticuerpos monoclonales en comparación con el uso de nivolumab solo, el HR combinado fue de 0.95 (IC 95%: 0,78 – 1,13, $I^2= 0$, $P = 0,811$)(Figura 3.). El resultado muestra que hay una superioridad en el grupo del tratamiento combinado cuando se compara con la monoterapia, logrando una mayor tasa de supervivencia general.

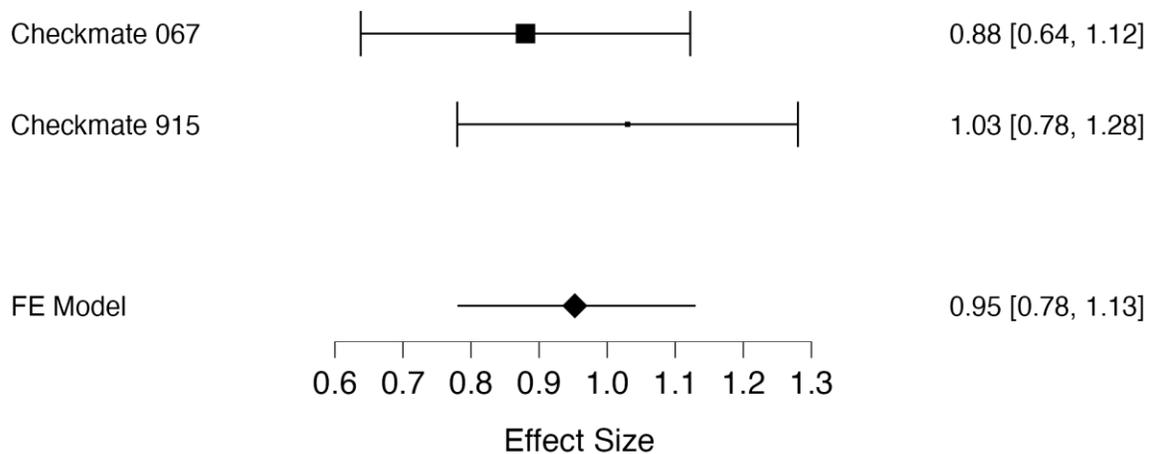


Figura 3. Forest plot del análisis de supervivencia general del grupo nivolumab + ipilimumab versus nivolumab solo

7.6. Grupo 3 Nivolumab + ipilimumab versus ipilimumab solo

Ahora, este subgrupo busca comparar la terapia combinada versus el uso de ipilimumab solo para el tratamiento de los pacientes con melanoma avanzado, los resultados muestran un HR combinado de 0,59 (IC 95%: 0,35 – 0,83, $I^2= 40\%$, $P = 0,030$)(Figura 4). Esto demuestra una ventaja para el grupo de tratamiento combinado, aumentando las tasas de supervivencia general en comparación con la monoterapia con ipilimumab.

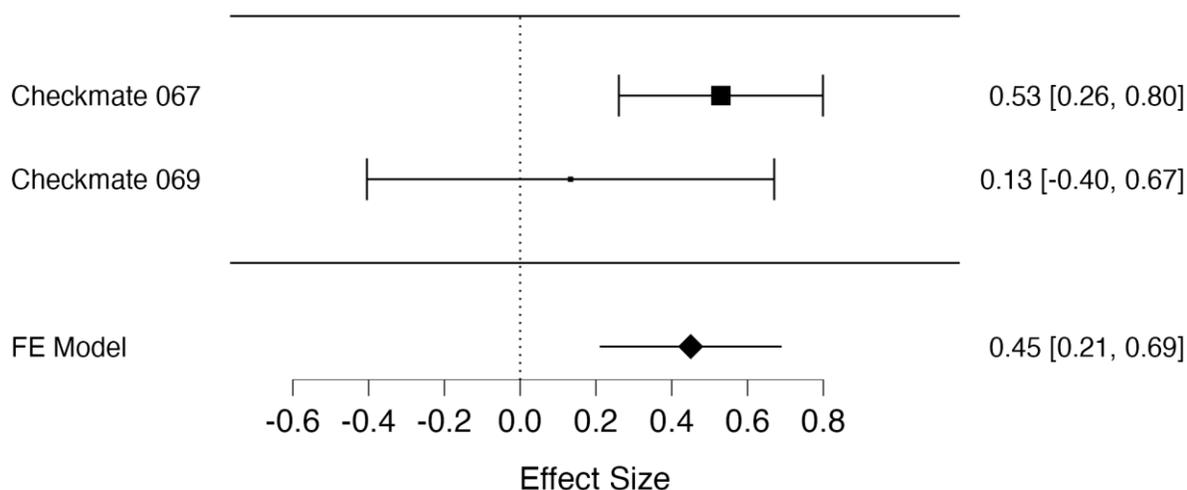


Figura 4. Forest plot del análisis de supervivencia general del grupo nivolumab + ipilimumab versus ipilimumab

8. Discusión

Este metaanálisis busca comparar la efectividad de los dos grupos de anticuerpos monoclonales más utilizados en el tratamiento de los pacientes con melanoma metastásico, los resultados demostraron una superioridad de los antiPD1, nivolumab y pembrolizumab, frente a ipilimumab, un antiCTLA4, prolongando las tasas de supervivencia general (HR 0,70 IC95%: 0,55 – 0,85). A su vez mostro que el tratamiento combinado de estos dos agentes, nivolumab + ipilimumab tiene una efectividad superior que la monoterapia sea con antiPD1 (0.95 IC 95%: 0,78 – 1,13) o antiCTLA4 (HR 0,45 IC 95: 0,21 – 0,69).

Deben mencionarse las limitaciones del presente análisis las cuales son en primer lugar el uso de una única medida de resultado, existen otros factores determinantes de efectividad tales como la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva de tumores que no se tuvieron en cuenta. De igual forma no se comparan los agentes en cuanto a ocurrencia de eventos adversos, los cuales son sumamente importantes a la hora de iniciar cualquier tratamiento en los pacientes, tampoco se tienen en cuenta otros factores de confusión como la edad, el sexo, la presencia o no de mutaciones o si hubo o no tratamiento previo . En tercer lugar, el análisis cuenta con un número limitado de estudios, los rigurosos criterios de inclusión hacen que el mismo pueda caer en un sesgo de publicación.

9. Conclusiones

El presente análisis encontró un aumento en las tasas de supervivencia general en los pacientes diagnosticados con melanoma avanzado, metastásico o irresecable, que son tratados con anticuerpos monoclonales antiPD1 o en terapia combinada nivolumab + ipilimumab. Es necesario incluir más medidas de resultados que puedan generar conclusiones más robustas para hablar de superioridad en cuanto a eficacia de un grupo sobre otro, al igual que es necesario evaluar su seguridad.

10. Referencias

1. Strashilov S, Yordanov A. Aetiology and pathogenesis of cutaneous melanoma: Current concepts and advances. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 2;22(12).
2. Eggermont AMM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 12];383(9919):816–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24054424/>
3. Davey MG, Miller N, McInerney NM. A Review of Epidemiology and Cancer Biology of Malignant Melanoma. *Cureus*. 2021 May 18;
4. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways similarities, differences, and implications of their inhibition. Vol. 39, *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 98–106.
5. Skudalski L, Waldman R, Kerr PE, Grant-Kels JM. Melanoma: An update on systemic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Mar;86(3):515–24.
6. Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A brief history of melanoma: From mummies to mutations. Vol. 22, *Melanoma Research*. 2012. p. 114–22.
7. Global Cancer Observatory. 2012. [cited 2022 Mar 12]. Cancers Attributable to UV Radiation. Available from: <https://gco.iarc.fr/causes/uv/tools-treemap>
8. Garcia MA. Mortalidad por melanoma cutáneo en Colombia: estudio de tendencias. *Revista Asociacion Colombiana de Dermatologia* . 2017;25:8–15.
9. Dorado JG, Fraile PA. Anatomía y fisiología de la piel. 2021.
10. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghì A, Spandidos DA, Mccubrey JA, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). Vol. 52, *International Journal of Oncology*. Spandidos Publications; 2018. p. 1071–80.
11. Rayner JE, Laino AM, Nufer KL, Adams L, Raphael AP, Menzies SW, et al. Diagnosis and management of cutaneous melanoma. *Front Med (Lausanne)*. 2018 May 1;5(MAY).
12. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. Vol. 20, *Cancer Biology and Therapy*. Taylor and Francis Inc.; 2019. p. 1366–79.
13. Quaglino P, Fava P, Tonella L, Rubatto M, Ribero S, Ferro MT. Treatment of Advanced Metastatic Melanoma. *Dermatol Pract Concept*. 2021 Jul 28;20211645.
14. Daponte A, Ascierio P, Gravina A, Melucci Maria Teresa, Palmieri Giuseppe, Colmella P, et al. Cisplatin, dacarbazine, and fotemustine plus interferon α in patients with advanced malignant melanoma. *Cancer*. 2000;89(12):2630–6.
15. de Almeida Gonçalves VDM, de Almeida Camargo Filho MF, Zaleski T, Rodrigues Vilas Boas R, Rossi Ribeiro E, Saad Vaz R, et al. Chemotherapy in focus: A meta-analysis confronts immunotherapy in the treatment of advanced melanoma. Vol. 161, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2021.

16. de Velasco G, Je Y, Bossé D, Awad MM, Ott PA, Moreira RB, et al. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients. *Cancer Immunol Res.* 2017 Apr 1;5(4):312–8.
17. Wang Y, Zhang L, Xu Z, Miao L, Huang L. mRNA Vaccine with Antigen-Specific Checkpoint Blockade Induces an Enhanced Immune Response against Established Melanoma. *Molecular Therapy.* 2018 Feb 7;26(2):420–34.
18. Ralli M, Botticelli A, Visconti IC, Angeletti D, Fiore M, Marchetti P, et al. Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. Vol. 2020, *Journal of Immunology Research.* Hindawi Limited; 2020.
19. Sahin U, Oehm P, Derhovanessian E, Jabulowsky RA, Vormehr M, Gold M, et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature.* 2020 Sep 3;585(7823):107–12.
20. Ferrucci PF, Pala L, Conforti F, Cocorocchio E. Talimogene laherparepvec (T-vec): An intralesional cancer immunotherapy for advanced melanoma. Vol. 13, *Cancers.* MDPI AG; 2021. p. 1–14.
21. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución No. 2018041794 DE 27 de septiembre de 2018 Por la cual se Modifica una Resolución. 2018. p. 1–3.
22. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución No. 2021014454 DE 26 de abril de 2021 Por la cual se Modifica una Resolución. 2020. p. 1–3.
23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ.* BMJ Publishing Group; 2021.
24. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Christopher ;, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol [Internet].* 2021 [cited 2023 Aug 7];40:127–37. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2021.40.127>
25. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Nov 1;21(11):1465–77.
26. Weber JS, Schadendorf D, Vecchio M Del, Larkin J, Atkinson V, Schenker M, et al. Adjuvant Therapy of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Nivolumab Alone in Patients With Resected Stage IIIB-D or Stage IV Melanoma (CheckMate 915). *J Clin Oncol [Internet].* 2022;41:517–27. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2021.41.517>
27. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, McDermott DF, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Nov 1;17(11):1558–68.
28. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label,

multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Aug 7];20(9):1239–51. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204519303882/fulltext>



Universidad[®]
Católica
de Manizales

VIGILADA MINEDUCACIÓN

*Obra de Iglesia
de la Congregación*



Hermanas de la Caridad
Dominicas de La Presentación
de la Santísima Virgen

Universidad Católica de Manizales
Carrera 23 # 60-63 Av. Santander / Manizales - Colombia
PBX (6)3 93 30 50 - www.ucm.edu.co