



Pronóstico del melanoma avanzado con mutación BRAF para el tratamiento combinado de nivolumab e ipilimumab en comparación con nivolumab en monoterapia: una revisión sistemática.

Marín Burdallo, Inés ^{1*}; Castillo Álvarez, María Teresa ²; Pérez de Gracia Velázquez, Irene ¹; Valkhiria Meruvia Rojas, Yumeida ³

¹ Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

² Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada

³ Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada

* Autor de correspondencia: ineseni13@correo.ugr.es

* Fecha de envío: 05/02/2023

* Fecha de aceptación: 14/04/2023

* Fecha de publicación: 03/05/2023

Resumen

Introducción

El melanoma es un tumor maligno de piel producido por un crecimiento incontrolado de los melanocitos. Dado que no existe una estrategia terapéutica predominante ante la presencia de una mutación BRAF, sería de elevada importancia identificar tratamientos eficaces para disminuir la tendencia a la progresión y metástasis en este subgrupo de pacientes.

Objetivos

Con el fin de determinar qué tratamiento ofrecería mejores resultados, realizamos una revisión sistemática comparativa entre pacientes diagnosticados con melanoma avanzado tratados mediante monoterapia con nivolumab, y aquellos tratados con terapia combinada de nivolumab e ipilimumab.

Material y Métodos

La búsqueda sistemática se realizó en Medline (mediante el buscador PubMed), Web of Science y Scopus, acotando los resultados a las publicaciones realizadas desde 2017 (inclusive) hasta la actualidad. La búsqueda de los artículos incluyó desde el 22 de febrero hasta el 13 de marzo de 2023. La combinación de términos que arrojó mejores resultados en los buscadores mencionados fue la siguiente: (melanoma AND combined AND ipilimumab AND nivolumab AND monotherapy AND BRAF AND (mutant OR mutation) AND survival AND (advanced OR metastatic)). Los criterios de selección se definieron siguiendo las directrices de la guía PRISMA (1).

Resultados

Se identificaron inicialmente 13 artículos en Medline, 27 en Scopus y 31 en Web of Science. La selección final para la revisión se compuso de 5 trabajos. En todos ellos se estimó que la combinación de nivolumab con ipilimumab fue superior a la monoterapia con nivolumab en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Conclusiones

La revisión sistemática realizada sugiere que la terapia combinada de nivolumab junto a ipilimumab puede tener un beneficio clínico y produce mejores resultados en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global frente a la monoterapia con nivolumab.

Palabras clave: BRAF, ipilimumab, melanoma, monoterapia, nivolumab, supervivencia.

1. Introducción

El melanoma es una neoplasia maligna derivada de los melanocitos con una alta tendencia a metastatizar. Según la red española de registros del cáncer (REDECAN) la prevalencia total del melanoma en diciembre de 2020 fue de 38.873 hombres y 58.673 mujeres (2) y se estima una incidencia de 3.786 hombres y 4.263 mujeres para este año 2023 (3). La mortalidad continúa en aumento, siendo el tumor cutáneo que ocasiona mayor mortalidad y, actualmente, supone el 3-5% de todos los cánceres de piel. Suele diagnosticarse en edades medias de la vida, siendo el doble de frecuente en mujeres (4). Asiduamente aparece en pieles sanas (*de novo*), y el principal factor de riesgo modificable es la exposición a radiación ultravioleta (quemaduras en la infancia) (5). El melanoma presenta dos fases de crecimiento, radial (en sentido transversal) y vertical (con infiltración en la dermis). Esta segunda fase es la que determina el riesgo de diseminación a distancia, al contactar las células neoplásicas con los vasos sanguíneos y linfáticos de la dermis (5). Se considera melanoma avanzado cuando afecta a los ganglios linfáticos (estadio III) o a otros órganos (estadio IV) lo que conlleva una elevada tasa de mortalidad (6). En los últimos años, se han identificado una serie de mutaciones que se asocian con elevada frecuencia a este tumor. La presencia del gen BRAF mutado es de gran importancia, ya que se presenta en el 50-60% de los melanomas. Actualmente, existen terapias específicas para pacientes con esta mutación (5). El tratamiento del melanoma depende del grado de extensión de la enfermedad. El tratamiento adyuvante se indica a partir del estadio III con fármacos inhibidores de BRAF y MEK (5). En el tratamiento de la enfermedad diseminada se dispone de dos tipos de terapias que han logrado aumentar la supervivencia a largo plazo, la terapia dirigida y la inmunoterapia. La terapia dirigida actúa directamente en aquellos melanomas que presentan el gen BRAF mutado, destacando el porcentaje de aparición de la mutación V600E. Los inhibidores del gen BRAF son vemurafenib, dabrafenib y encorafenib, y suelen administrarse en combinación con inhibidores de MEK (trametinib, cobimetinib y binimetinib). La inmunoterapia busca potenciar la respuesta antitumoral, y así emplearse independientemente de la presencia o ausencia de mutación del gen BRAF, permitiendo un mejor control de la enfermedad. Se dispone de inhibidores de CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*), como ipilimumab, e inhibidores

de PD-1 (*programmed cell death protein 1*), como nivolumab y pembrolizumab. Tanto CTLA-4 como PD-1 son receptores presentes en los linfocitos T (5). El mecanismo de acción que presenta ipilimumab se basa en la inhibición de CTLA-4. El receptor CTLA-4 de los linfocitos T al activarse, reduce la respuesta de los linfocitos T colaboradores e incrementa la acción de los linfocitos T reguladores. Al inhibir CTLA-4, se estimula la respuesta inmunitaria frente al tumor (7). El nivolumab actúa inhibiendo el receptor PD-1, el cual inhibe la actividad de los linfocitos T, generando un ambiente tumoral inmunosupresor. Esto ocurre mediante la interacción de PD-1 con sus ligandos: PD-L1 y PD-L2, ambos presentes en células tumorales, que son inducidos por la presencia de citoquinas inflamatorias. Usando la terapia de inhibición PD-1 se interfiere con la respuesta antitumoral y fortalece la respuesta de los linfocitos T ante el tumor (7). Estos mecanismos pueden observarse gráficamente en la Figura 1.

Debido a la creciente variedad de tratamientos disponibles, es complicado discernir entre los que ofrecerán mejores resultados de supervivencia. Actualmente, existe falta de conocimiento y evidencia científica sobre la aplicación de fármacos en monoterapia o en combinación y, por tanto, se desconoce qué tratamiento sería más recomendable en cada caso. Especialmente, ipilimumab y nivolumab son empleados y estudiados en menor medida en pacientes con mutación BRAF. Por estos motivos, pensamos que es necesario realizar una revisión sistemática sobre este tema en la actualidad.

El objetivo de este trabajo fue analizar la supervivencia de pacientes diagnosticados de melanoma avanzado con mutación BRAF comparando la terapia combinada de ipilimumab y nivolumab, frente a nivolumab en monoterapia mediante la revisión de toda la literatura disponible en los últimos cinco años.

2. Material y Métodos

Se tomó como referencia las publicaciones científicas existentes en relación con el tratamiento del melanoma avanzado y las combinaciones de fármacos nivolumab e ipilimumab. Se evaluó la calidad de todos los artículos seleccionados mediante la escala Jadad (8) y Newcastle-Ottawa (NOS) (9). Para el correcto desarrollo de esta revisión se siguieron los criterios de la guía PRISMA

(Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (1).

2.1. Estrategia de búsqueda

La búsqueda sistemática se realizó en Medline (mediante el buscador PubMed), Web of Science y Scopus, acotando los resultados a las publicaciones realizadas desde 2017 (inclusive) hasta la actualidad. La búsqueda de los artículos incluyó aquellos publicados desde el 22 de febrero hasta el 13 de marzo de 2023.

La combinación de términos que arrojó mejores resultados en los buscadores mencionados fue la siguiente: (melanoma AND combined AND ipilimumab AND nivolumab AND monotherapy AND BRAF AND (mutant OR mutation) AND survival AND (advanced OR metastatic)).

2.2. Criterios de selección

Con el fin de seleccionar los artículos se definieron los criterios de selección siguiendo las directrices de la guía PRISMA (1). Los criterios de selección fueron: (a) pacientes humanos con melanoma avanzado y mutación BRAF; (b) intervención con ipilimumab y nivolumab, o sólo nivolumab; (c) valoración de la eficacia clínica de dichos fármacos en base a la tasa de supervivencia alcanzada, teniendo prioridad aquellos estudios que incluyesen parámetros como la supervivencia libre de progresión o las curvas de Kaplan-Meier.

La selección entre los artículos restantes tras aplicar los criterios de selección descritos se realizó por dos de los cuatro revisores de manera independiente, con el fin de reducir el riesgo de sesgos. Las discrepancias entre los dos revisores en relación con la inclusión de los estudios se resolvieron por consenso con el resto de las autoras de la revisión.

2.3. Extracción de datos de los artículos incluidos

Se extrajo información referente a la población, pauta de intervención, tiempo de seguimiento, tipo de estudio y parámetros de supervivencia (mediana de supervivencia, supervivencia libre de progresión, intervalo libre de tratamiento). En caso de haberla, se extrajo adicionalmente la eficacia clínica de la terapia combinada de ipilimumab y nivolumab en pacientes con mutación BRAF con respecto a nivolumab en monoterapia.

3. Resultados

Se obtuvieron inicialmente 13 resultados en Medline (mediante el buscador PubMed), 27 en Scopus y 31 en Web of Science. Se seleccionaron 5 trabajos en total para la revisión (ver Figura 2).

Dentro de los estudios identificados se incluyó un ensayo clínico en fase II (10), 3 ensayos clínicos en fase III (11–13) y un estudio de cohortes retrospectivo (14). La calidad de los estudios se evaluó con la escala Jadad (8) y NOS (9), dependiendo del diseño del estudio (experimental u observacional). Todos los estudios obtuvieron una puntuación adecuada. En la *Tabla 1* se resumen estos resultados, junto a los aspectos más relevantes de los estudios seleccionados.

Long *et al.* (10) mencionaron que la combinación de nivolumab + ipilimumab se asoció con mayores proporciones de respuestas, supervivencia sin progresión de la enfermedad y supervivencia general que nivolumab en monoterapia, aunque el estudio no tiene potencia estadística para establecer una asociación concluyente dada la toxicidad del tratamiento combinado y la potencia insuficiente para mostrar diferencias significativas. Además, una carga de enfermedad intracraneal inicial más baja se asoció con una supervivencia libre de progresión más prolongada en comparación con los que tenían una carga de enfermedad inicial alta, esto llevaría a cometer un sesgo de selección. Se encuentra un tamaño muestral limitado a 76 pacientes, el cual podría ser insuficiente.

Hodi *et al.* (13) observaron que más de la mitad de los pacientes tratados con la terapia combinada de ipilimumab y nivolumab sobrevivieron tras los cuatro años de estudio, mientras que el grupo tratado únicamente con nivolumab alcanzó la mediana de supervivencia tras 19,9 meses (IC95% 16,9–24,6). De manera similar, la terapia combinada se relacionó un mayor tiempo de supervivencia sin progresión (11,5 meses) e intervalo libre de tratamiento (15,4 meses), frente a los resultados alcanzados con nivolumab en monoterapia, 2,9 meses de tiempo de supervivencia sin progresión y 1,7 meses de intervalo sin tratamiento. Paralelamente, se compararon los resultados obtenidos en los pacientes con mutación BRAF con otros ensayos basados en otros fármacos indicados para su tratamiento y se concluyó que la terapia combinada puede conducir a una mejora de la supervivencia frente a dichos tratamientos.

Larkin *et al.* (12) realizaron una actualización sobre el EC de fase III evaluado por Hodi *et al.* (13) y hallaron que la mediana de supervivencia no fue alcanzada por la cohorte del tratamiento combinado de ipilimumab y nivolumab tras los cinco años de seguimiento, a diferencia de lo que sucede en la cohorte de nivolumab, cuya mediana de supervivencia fue de 36,9 meses. El tiempo de supervivencia sin progresión e intervalo libre de tratamiento en la cohorte de terapia combinada fueron de 11,5 y 18,1 meses, respectivamente, mientras que en la cohorte de nivolumab, fueron de 6,9 meses y 1,8 meses, respectivamente.

Wolchok *et al.* (11) establecieron que la mediana de supervivencia a largo plazo evaluada por el investigador fue de 11,5 meses (IC95% 8,7 a 19,3) en la cohorte del tratamiento combinado y de 6,9 meses (IC95% 5,1 a 10,2) en la cohorte de nivolumab. La mediana de supervivencia global fue de 72,1 meses (IC95% 38,2-NR) en la cohorte del tratamiento combinado y de 36,9 meses (IC95% 28,2 a 58,7) en la cohorte de tratamiento con nivolumab en monoterapia. Estas tendencias sugieren un beneficio clínico. La mediana de la supervivencia global con la combinación de fármacos fue aproximadamente el doble que con nivolumab en monoterapia, lo que respalda un beneficio de supervivencia significativo del tratamiento combinado en comparación con la monoterapia. Aunque su estudio no fue diseñado ni potenciado para una comparación formal entre los grupos de tratamiento con nivolumab + ipilimumab y nivolumab.

Ma *et al.* (14) muestran mediante análisis univariante y multivariante, ajustando las variables de pronóstico conocidas, que no hay una asociación concluyente de la supervivencia libre de progresión (HR: 0,61, IC95%: 0,32–1,16, $p=0,127$) y de la supervivencia global (HR: 0,71, IC95%: 0,26–1,93, $p=0,500$) del tratamiento combinado de ipilimumab y nivolumab frente al tratamiento en monoterapia nivolumab o pembrolizumab. Observaron una independencia de la efectividad de estos tratamientos frente a la presencia o ausencia de la mutación BRAF, donde aquellos que no la presentaban mostraron un beneficio de respuesta ante el tratamiento. Este estudio extrajo sus resultados de una cohorte conjunta de nivolumab y pembrolizumab en monoterapia. Además, en el mismo estudio se describió una selección limitada a la regresión multivariante de Cox, sin tener en cuenta otras variables pertinentes como las comorbilidades de los pacientes u otros sitios de metástasis, lo cual supone un sesgo de selección.

4. Discusión

En los resultados de esta revisión sistemática se observó que la terapia combinada (ipilimumab + nivolumab) produjo mejores resultados en términos de supervivencia sin progresión y supervivencia global en comparación con la monoterapia de nivolumab. Sin embargo, también se notificó una mayor toxicidad con la terapia combinada.

En comparación con otros estudios que analizaron cuestiones similares, como el de Postow *et al.* (15), que estudiaron la combinación de nivolumab con ipilimumab frente a ipilimumab en monoterapia en pacientes con melanoma avanzado, se concluyó que la combinación de ambos fármacos es superior. Chen *et al.* (16) mostraron, ante la comparación de la terapia combinada de ipilimumab con nivolumab frente a la monoterapia de nivolumab, resultados similares a los encontrados en los estudios revisados en términos de supervivencia, sin tener en cuenta la presencia de la mutación BRAF en los pacientes tratados. Se observó una mayor respuesta, sin potencia estadística ante el tratamiento combinado, y señaló una asociación concluyente de los efectos adversos en monoterapia. Chen *et al.* (16) atendieron también a la comparación de la terapia combinada de ipilimumab con nivolumab frente a la monoterapia con ipilimumab, donde la terapia combinada se asoció a una mayor supervivencia; en cambio, la monoterapia ipilimumab se relacionó con menos reacciones adversas serias. Seidel *et al.* (17) señalaron que un tratamiento combinado de anti-CTLA-4 con anti-PD-1 mostró mayor eficacia en comparación con un tratamiento en monoterapia, pero la terapia combinada se asoció con un incremento en el número de efectos adversos. En la revisión de Menshaw *et al.* (18), se concluyó que nivolumab tanto en combinación como en monoterapia fue superior al ipilimumab en monoterapia en términos de supervivencia, además se observó una mayor respuesta en pacientes sin mutación en el gen BRAF. Menshaw *et al.* (18) también estudiaron el perfil de seguridad de nivolumab en comparación con ipilimumab y la quimioterapia, y concluyeron que nivolumab fue superior en este aspecto.

Todos los estudios incluidos sugirieron que la terapia combinada puede tener un beneficio clínico en términos de supervivencia sin progresión y supervivencia general, señalando ciertas limitaciones a tener en cuenta. En particular, los estudios de Long *et al.* (10) y Hodi *et al.* (13) describieron una mayor toxicidad

asociada al tratamiento combinado. En contraposición, Larkin *et al.* (12) mencionaron que la mediana de supervivencia no se alcanzó en la cohorte de la terapia combinada incluso después de cinco años de seguimiento, sugiriendo que la terapia combinada puede tener un beneficio a largo plazo. El estudio de Wolchok *et al.* (11) respalda esta idea, al observarse el mantenimiento de la tendencia descrita tras 6,5 años de seguimiento en el mismo ensayo clínico. A diferencia del resto, el estudio de Ma *et al.* (14) señaló que no se encontró una diferencia con potencia estadística en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global entre la terapia combinada y la monoterapia de nivolumab, aunque describieron una tendencia hacia una mejora con la terapia combinada. Por otro lado, Ma *et al.* (14) observaron una independencia de la efectividad de estos tratamientos en relación con la presencia o ausencia de la mutación BRAF. En esta línea, el estudio de Hodi *et al.* (13) sugirió que la terapia combinada podría ser superior a otros tratamientos disponibles para el melanoma con mutación BRAF, lo que indica una posible ventaja clínica en este subgrupo de pacientes.

El ensayo clínico sobre el que se realizaron los distintos seguimientos (11-13) no se diseñó de manera que permitiera una comparación con potencia estadística para establecer una asociación concluyente entre la eficacia clínica de la terapia combinada y nivolumab en monoterapia. Además, este ensayo clínico presentó la particularidad de que el doble ciego se interrumpió durante el tercer año de seguimiento, motivo por el cual la calidad de los estudios realizados por Larkin *et al.* (12) y Wolchok *et al.* (11) se redujo a 3/5 en la escala de Jadad (8).

Frente a los resultados beneficiosos asociados a la terapia combinada se ha de destacar la necesidad de realizar estudios adicionales para determinar el balance de beneficio/riesgo en relación con la toxicidad descrita en ciertos estudios (10,13) con el fin de optimizar la implementación de la terapia combinada en los pacientes que puedan obtener mayores ventajas de esta. Además, la falta de potencia estadística en algunos de los estudios (11-13), hace necesario realizar estudios más exhaustivos en los que se tenga en cuenta esto.

En cuanto a las fortalezas de este estudio, cabe mencionar que se siguieron las directrices PRISMA (1) a la hora de realizar la revisión. Todos los estudios incluidos en esta revisión fueron ensayos clínicos aleatorizados excepto uno, Ma *et al.* (14), que fue un

estudio de cohortes retrospectivo. Se destaca también la minuciosa y detallada lectura e interpretación de cada uno de los estudios seleccionados, así como la evaluación de la calidad de estos, mediante la escala Jadad (8) y la escala de Newcastle-Ottawa (9).

Entre las limitaciones que presenta esta revisión se encuentra el reducido número de ensayos clínicos existentes que comparasen el tratamiento en monoterapia de nivolumab frente al tratamiento combinado de nivolumab e ipilimumab en pacientes que presentasen mutación BRAF, lo que hace que nuestras conclusiones se vean limitadas. Además, la estrategia de búsqueda utilizada fue muy poco sensible (altamente específica) por lo que es de esperar que algunos artículos que cumplirían con los criterios de inclusión de este estudio no hayan sido identificados. Además, no se incluyeron trabajos de literatura gris (no publicados en revistas indexadas). Finalmente, se realizó la búsqueda únicamente en tres bases de datos de biomedicina. Sería aconsejable para una futura actualización de la revisión sistemática, una mayor inclusión de estudios (tanto aquellos que se publiquen con posterioridad a esta revisión, como una mayor sensibilidad en su ecuación de búsqueda). Además, sería recomendable añadir la comparación con otros tratamientos posibles, para obtener asociaciones concluyentes y extrapolar los resultados a nivel poblacional. Esta revisión no fue registrada en PROSPERO debido a que no se cumplieron todos los requisitos necesarios.

5. Conclusiones

La revisión sistemática realizada sugiere que la terapia combinada de nivolumab junto a ipilimumab puede tener un beneficio significativo y produce mejores resultados en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global frente a la monoterapia con nivolumab, pero con ciertas limitaciones a tener en cuenta, como el mayor número de eventos adversos asociados al tratamiento combinado. Además, la ausencia de la mutación BRAF se relaciona con una mayor respuesta al tratamiento combinado en comparación con aquellos que sí la presentan. Sin embargo, se debería considerar cuidadosamente el balance entre los beneficios y los riesgos asociados con esta estrategia de tratamiento.

Declaraciones

Agradecimientos

Este trabajo surgió como consecuencia del curso “publicación de artículos biomédicos, V Ed.”, de la Universidad de Granada.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
2. La prevalencia del cáncer en España a 31-12-2020. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). 2021.
3. Estimación de la incidencia de cáncer en España, 2023. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). 2023
4. Manual curso intensivo MIR Asturias: Dermatología. En: 2022.a ed. Curso Intensivo MIR Asturias; 2022.
5. CTO editorial SL. Manual CTO medicina y cirugía: Dermatología. 12.a ed. Madrid: CTO Editorial; 2022.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma. Version 2. 2019.
7. Giavina-Bianchi MH, Giavina-Bianchi Junior PF, Festa Neto C. Melanoma: tumor microenvironment and new treatments. *An Bras Dermatol*. 2017;92(2):156-66.
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
9. Wells G, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses [Internet]. [citado 26 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
10. Long GV, Atkinson V, Lo S, Sandhu S, Guminski AD, Brown MP, *et al.* Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):672-81.
11. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, *et al.* Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022;40(2):127-37.
12. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, *et al.* Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535-46.
13. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1480-92.
14. Ma VT, Daignault-Newton S, Waninger JJ, Journey S, Chopra Z, Tezel A, *et al.* The impact of BRAF mutation status on clinical outcomes with anti-PD-1 monotherapy versus combination ipilimumab/nivolumab in treatment-naïve advanced stage melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2021;34(3):629-40.
15. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, *et al.* Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2006.

16. Chen J, Li S, Yao Q, Du N, Fu X, Lou Y, *et al.* The efficacy and safety of combined immune checkpoint inhibitors (nivolumab plus ipilimumab): a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2020;18:150.
17. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front Oncol.* 2018;8:86.
18. Menshawy A, Eltonob AA, Barkat SA, Ghanem A, Mniesy MM, Mohamed I, *et al.* Nivolumab monotherapy or in combination with ipilimumab for metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Melanoma Res.* 2018;28(5):371-9.

Tablas y figuras

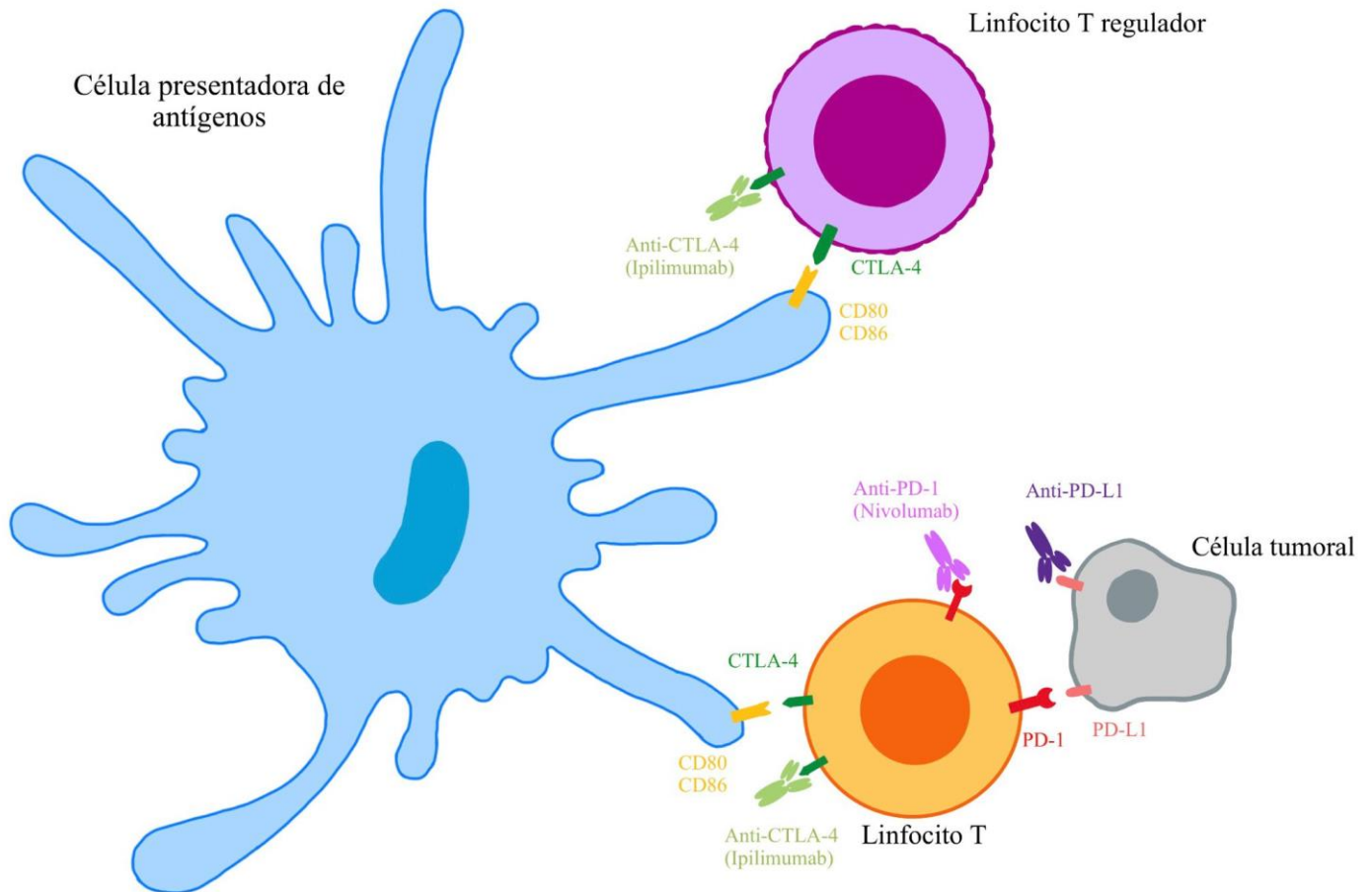


Figura 1. Mecanismo de actuación de los fármacos ipilimumab y nivolumab. Elaboración propia. El receptor CTLA-4 (verde oscuro) es inhibido mediante el anticuerpo anti-CTLA-4 (verde claro), el fármaco ipilimumab, impidiendo la unión del ligando CD80 o CD86 (naranja) de la célula presentadora de antígenos. El receptor PD-1 (rojo oscuro) es inhibido mediante el anticuerpo anti-PD-1 (rosa), el fármaco nivolumab, impidiendo la unión del ligando PD-L1 (rojo claro) de la célula tumoral.

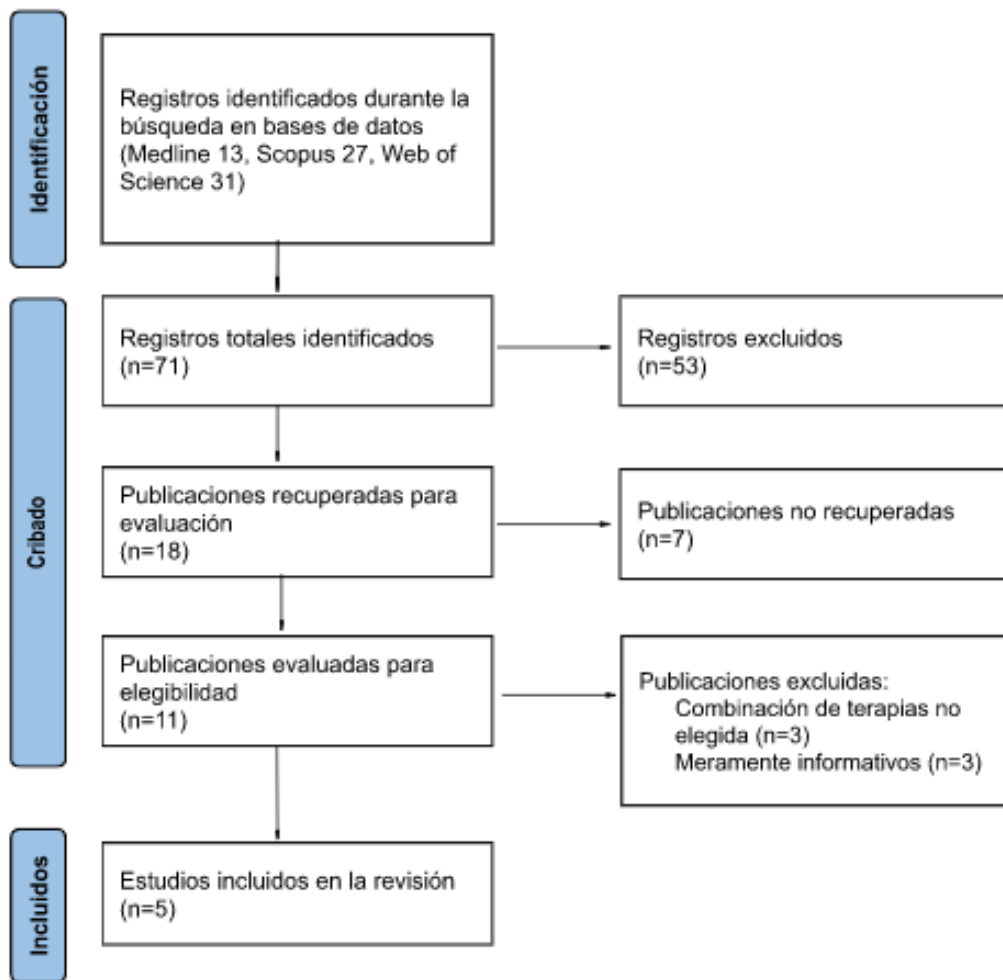


Figura 2. Diagrama de flujo de acuerdo con la guía PRISMA (1)

Tabla 1. Principales características de los estudios seleccionados

| Autor, año y referencia | -Población (n) -Tiempo de seguimiento | Intervención | Comparación | Desenlace | Tipo de estudio | Resultados principales | Evaluación de la calidad |
|--|--|--|---|--|-----------------------------------|--|--|
| Georgina V Lang <i>et al.</i> , 2018 | -76 pacientes diagnosticados de melanoma con metástasis cerebrales y con mutación BRAF -Desde la primera dosis hasta la defunción | Terapia combinada nivolumab 1 mg/kg iv + ipilimumab 3 mg/kg | Nivolumab 3 mg/Kg | Mejora de enfermedad | Ensayo clínico de fase II | El tratamiento combinado mejoró más la supervivencia que el tratamiento en monoterapia, pero sin significación estadística. | Jadad ² 5/5 |
| Jedd D. Wolchok <i>et al.</i> , 2021 | -630 pacientes con melanoma no resecable en estadio III-IV no tratados previamente. -6,5 años | Terapia combinada nivolumab 1 mg/kg iv + ipilimumab 3 mg/kg | Nivolumab 3 mg/Kg | Aumento de la supervivencia | Ensayo clínico de fase III | El tratamiento combinado mejoró más la supervivencia que el tratamiento en monoterapia, pero sin significación estadística. | Jadad ² 3/5 |
| J. Larkin <i>et al.</i> , 2019 | -630 pacientes con melanoma en estadio III o IV no tratado previamente, irresecable o metastásico confirmado histológicamente, con mutación BRAF. - 5 años -Tratamiento continuado hasta progresión, toxicidad o retirada de consentimiento. | Terapia combinada nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg | Nivolumab 3 mg/kg + placebo de ipilimumab | Aumento de la supervivencia global | Ensayo clínico de fase III | La terapia combinada muestra mejores resultados de supervivencia media y supervivencia sin progresión, así como mayores intervalos libres de tratamiento con respecto al nivolumab en monoterapia. | Jadad ² 3/5 |
| Vincent T. Ma. <i>et al.</i> , 2020 | -Pacientes diagnosticados con melanoma estadio III o Iv, nunca antes tratados. 51 con mutación BRAF (45 Ipi/Niv, 6 Niv) y 90 BRAF WT (63 Ipi/Niv, 27 Niv) -Media de seguimiento fue de 14,9 meses | Terapia combinada nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg | Nivolumab 3 mg/kg | Aumento de la supervivencia | Estudio de cohortes retrospectivo | Sin diferencias significativas entre mutantes BRAF y WT en la aplicación del tratamiento. Los pacientes con mutación BRAF se observa tendencia, no significativa estadísticamente, a la supervivencia mediante la terapia combinada. | NOS ¹ : 8 Selection: 4 Comparability: 2 Outcome: 2 |
| Frank Stephen Hodi. <i>et al.</i> , 2018 | -630 pacientes con melanoma irresecable en estadio III o IV sin tratamiento previo. -4 años | Terapia combinada de nivolumab 1 mg/kg iv + ipilimumab 3 mg/kg iv. | Nivolumab 3 mg/kg con placebo. | Aumento de la supervivencia en respuesta a la terapia combinada de nivolumab e ipilimumab. | Ensayo clínico de fase III | La terapia combinada muestra mejores resultados de supervivencia media y supervivencia sin progresión, así como mayores intervalos libres de tratamiento con respecto al nivolumab en monoterapia. | Jadad ² 5/5 |

¹Newcastle-Ottawa scale for analytic observational studies (9). ²Jadad scale for experimental studies (8)