



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Dirección General  
de Medicamentos, Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 01-2019

## Interferón alfa-2a

## 9 000 000 UI inyectable

TRATAMIENTO ADYUVANTE POSTOPERATORIO DEL  
MELANOMA MALIGNO DE ALTO RIESGO

(Proceso de evaluación para la utilización de medicamentos no  
considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-  
PNUME)

Lima, Mayo de 2019

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU***

*Unidad funcional de uso racional de medicamentos - **UFURM***



### **Directorio:**

Susana Vásquez Lezcano  
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez  
Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra  
Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos – UFURM

### **Equipo Técnico:**

Hilda Mantilla Ponte  
Juana Gomez Morales  
Nelly Mejía Acosta  
Ethel Mendoza Cabanillas

### **Fuente de financiación:**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

### **Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

### **Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 01-2019. Interferón alfa 2a 9 000 000 inyectable. Tratamiento adyuvante postoperatorio del melanoma maligno de alto riesgo; Lima, Mayo de 2019.

### **Correspondencia:**

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID  
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU  
Av. Parque de las Leyendas N°240.  
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando  
San Miguel. Lima 32, Perú  
[www.digemid.minsa.gob.pe](http://www.digemid.minsa.gob.pe)



## TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES	3
II. DATOS DE LA SOLICITUD	3
III. DATOS DEL MEDICAMENTO	3
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	3
a. PREGUNTA CLÍNICA	3
b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA	5
5.1 EPIDEMIOLOGIA	5
5.2 TERAPIA ADYUVANTE PARA EL MELANOMA CUTÁNEO	5
5.3 DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO	6
VI. TRATAMIENTO	7
a. SUMARIOS	7
b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA	9
VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	11
a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS	12
VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD	20
a. REVISIONES SISTEMÁTICAS	20
b. REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS	20
IX. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	20
X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	20
XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	21
a. AGENCIAS REGULADORAS	21
b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD	21
XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS	21
XIII. CONCLUSIONES	23



### I. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), en relación a la utilización del medicamento Interferón alfa – 2a 9 000 000 UI inyectable, no considerado en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para el tratamiento adyuvante postoperatorio del melanoma maligno de alto riesgo.

### II. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Medicamento solicitado:</b>	Interferón alfa – 2a 9 000 000 UI inyectable
<b>Indicación específica:</b>	Tratamiento adyuvante postoperatorio del melanoma maligno de alto riesgo.
<b>Institución que lo solicita:</b>	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)
<b>Número de casos anuales:</b>	40 - 50 casos

### III. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Interferón alfa – 2a
<b>Formulación</b>	Interferón alfa - 2a 9 000 000 UI inyectable
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	01 registro sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Interferón alfa - 2b 3 000 000 UI – 10 000 000 UI inyectable

### IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

#### a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos con melanoma maligno que están libres de enfermedad después de la cirugía pero que tienen un alto riesgo de recurrencia sistémica (estadio II y III). ¿El tratamiento adyuvante postoperatorio con interferón alfa 2a es una alternativa eficaz y segura comparada con interferón alfa 2b?

<b>P</b>	Pacientes adultos con melanoma maligno que están libres de enfermedad después de la cirugía (estadios II y III), pero que tienen un alto riesgo de recurrencia sistémica.
<b>I</b>	Interferón alfa 2a
<b>C</b>	Interferón alfa 2b
<b>O</b>	Sobrevida global Sobrevida libre de enfermedad Efectos adversos Calidad de vida

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Marzo 2019.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso Marzo 2019.



**b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**

**Tipos de estudios:**

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>3</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

**Fuentes de información:**

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años.

**Términos de Búsqueda**

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y publicados en los últimos 10 años. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta Abril 2019.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PUBMED	<p><b>Árbol de búsqueda</b> ("Melanoma/drug therapy"[Mesh]) AND ("Interferon alpha-2"[Mesh] OR Interferon alpha 2 OR Interferon alpha OR IFN-alpha 2 OR Ro 22 8181 OR Sch 30500 OR Interferon alfa 2a OR Recombinant Interferon alpha 2a OR Roferon A OR Interferon alfa 2b OR Recombinant Interferon alpha 2b OR Bioferon OR Intron A)</p> <p><b>Fecha de búsqueda</b> Publicado en los últimos 10 años</p> <p>Resultado: 283</p> <p>Filtros: Meta-Analysis / Systematic Reviews: 15</p>	<b>MET/RS: 5</b>

<sup>3</sup> Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5.



## V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El melanoma es un tumor maligno originado en los melanocitos. Es una de las formas más comunes de cáncer en adultos jóvenes y, por lo general, se presenta como una lesión cutánea profundamente pigmentada nueva o cambiante. El diagnóstico es por examen físico y confirmado por análisis histopatológico de una biopsia. El melanoma en etapa temprana tiene una tasa de supervivencia general de casi el 100%, mientras que el melanoma metastásico puede ser rápidamente mortal.<sup>4</sup>

### 5.1 EPIDEMIOLOGIA

Aunque el melanoma no es la forma más común de los cánceres cutáneos, representa el 80% de muertes por cáncer en la piel. En la actualidad, cada año se producen 132,000 casos de melanoma a nivel mundial<sup>5</sup> lo cual representa un problema creciente de salud pública.

El Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC - Perú)<sup>6</sup> publicó en el 2013, un análisis de la situación del cáncer a nivel nacional en base a la vigilancia epidemiológica de cáncer, encontrando que en el periodo comprendido entre los años 2006 y 2011 se registró un total de 7242 casos de cáncer de piel (3297 en varones y 3945 en mujeres) que representan el 6,6% del total de cánceres registrados. Según este informe, el cáncer de piel ocupa el cuarto lugar de frecuencia a nivel nacional (superado por el cáncer de cérvix, estómago y mama). El CDC - Perú también señala que el año 2011 se registró un total de 463 defunciones por neoplasias malignas de piel (266 en hombres y 197 en mujeres), lo que representó una tasa de mortalidad ajustada de 1,6 por 100 000 habitantes (tasa de 1.7 por 100 000 en hombres y 1,4 por 100 000 en mujeres).

De acuerdo a las estimaciones realizadas por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) y publicadas en el GLOBOCAN del año 2018, se estimó que la incidencia acumulada de melanoma cutáneo en nuestro país es de 2.7 casos por 100 000 habitantes.<sup>7</sup>

### 5.2 TERAPIA ADYUVANTE PARA EL MELANOMA CUTÁNEO

La cirugía sigue siendo el pilar del tratamiento curativo para pacientes con melanoma operable. A partir de entonces, los pacientes son tratados de forma ajustada al riesgo, en gran medida según el sistema de estadificación del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) y el resultado de una biopsia de ganglio linfático centinela. Estas prácticas han permitido la identificación de diferentes grupos de riesgo y han permitido tomar decisiones informadas sobre la intensidad del seguimiento, la terapia adyuvante y la participación en ensayos clínicos.<sup>8</sup>

La decisión de recomendar o no la terapia adyuvante dependen del riesgo de recurrencia de la enfermedad, según el estadio en el momento del diagnóstico, junto con una consideración de edad del paciente, comorbilidad y preferencias personales.<sup>9</sup>

La extensión y las características del tumor primario y la afectación de los ganglios linfáticos regionales permiten clasificar a los pacientes en diferentes categorías de riesgo. La octava

<sup>4</sup> BMJ Best Practice. Melanoma. [En línea]. Fecha de actualización: Junio 2018 [Fecha de consulta: Marzo 2019]. URL disponible en: [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com).

<sup>5</sup> World Health Organization. Skin cancers. Accesado: Marzo 2019. <https://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/>

<sup>6</sup> Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. CDC – Perú. <http://www.cdc.gov.pe/>

<sup>7</sup> GLOBOCAN 2018. International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization (WHO). <http://gco.iarc.fr/today>

<sup>8</sup> Ahmad A. Tarhini. et al. Operable Melanoma: Screening, Prognostication, and Adjuvant and Neoadjuvant Therapy. asco.org/edbook 2017 ASCO EDUCATIONAL BOOK.

<sup>9</sup> Jeffrey A. Sosman, Michael B atkins, Sadna R Vora. UpToDate® Adjuvant therapy for cutaneous melanoma. Fecha de actualización: Noviembre 2018. [Internet]. [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2019]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



edición del sistema de estadificación Tumor, Gánglio, Metástasis (sus siglas en inglés TNM) del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) incorpora los determinantes más importantes del pronóstico y es la base para recomendaciones específicas con respecto a la terapia adyuvante. Además, el estado de mutación del tumor primario puede influir en la elección de la terapia adyuvante específica.<sup>9</sup>

- Para el tumor primario (T), el aumento del grosor del tumor, el aumento de la tasa mitótica y la presencia de ulceración (es decir, la pérdida de la capa epidérmica sobre el tumor primario) se asocian con un mayor riesgo de recaída.
- La presencia de compromiso de los ganglios linfáticos se asocia con un aumento significativo en el riesgo de recurrencia, y esto se subdivide en función del número y la extensión de la enfermedad de los ganglios linfáticos.
- La presencia de una mutación BRAF V600, característica en el tumor primario.

En pacientes con melanoma con alto riesgo de recurrencia después de la resección quirúrgica (estadio IIC y estadio III según el American Joint Committee on Cancer), las tasas de recurrencia de la enfermedad varían entre 20 y 60%, con supervivencia global de 5 años variando entre 45 y 70%.<sup>10</sup> Para estos pacientes, la enfermedad micrometastásica residual que se cree que es la fuente de la recurrencia futura de la enfermedad puede eliminarse con la terapia adyuvante. El interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma resecado en estadio II o III, se ha probado ampliamente en ensayos controlados aleatorios (ECA) que evaluaron regímenes múltiples; ya sea, según la formulación de interferón (IFN), el nivel de dosis (alta, intermedia o baja), la duración del tratamiento y la ruta de administración de IFN.<sup>11</sup>

### 5.3 DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

El interferón alfa<sup>12</sup> es un interferón de tipo I producido principalmente por macrófagos (Theofilopoulos 2005). La región de clúster de interferón del cromosoma 9p22 codifica 13 genes diferentes de interferón: entre ellos, el gen de interferón-2 presenta 3 variantes polimórficas, conocidas como interferón alfa 2a, interferón alfa 2b e interferón alfa 2c (Pestka 2007). El interferón alfa demostró efectos anticancerosos en ambos modelos experimentales y en el entorno clínico, aunque su mecanismo de acción exacto aún no está claro (Moschos 2007; Pasquali 2010). Con respecto al tratamiento del melanoma, solo las proteínas codificadas por los genes interferón alfa 2a e interferón alfa 2b, que difieren en un solo aminoácido en la posición 23 (lisina > arginina), se han probado como agentes terapéuticos en el contexto clínico.

#### INTERFERON ALFA 2a<sup>13</sup>

Grupo Farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, interferones, Código ATC: L03AB04

##### a. FARMACODINAMIA

El mecanismo básico de la acción antitumoral de interferón alfa 2a aún se desconoce. No obstante, se han descrito diversas modificaciones en células tumorales humanas tratadas con interferón alfa 2a: las células HT 29 muestran una reducción importante de ADN, de ARN y de

<sup>10</sup> Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG. An evidencebased staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004;54: 131–49.

<sup>11</sup> Ahmad A. Tarhini. et al. Operable Melanoma: Screening, Prognostication, and Adjuvant and Neoadjuvant Therapy. asco. org/edbook | 2017 ASCO EDUCATIONAL BOOK.

<sup>12</sup> Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD008955. DOI: 10.1002/14651858.CD008955.pub2.

<sup>13</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de ROFERON-A ® (Interferon alfa 2a) [En línea]. [Fecha de consulta: Abril 2019]. URL disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>



la síntesis proteica. Se ha demostrado que interferón alfa 2a ejerce una actividad antiproliferativa in vitro frente a diversos tumores humanos, y que inhibe el crecimiento de algunos heteroinjertos tumorales humanos en ratones atímicos. La sensibilidad a interferón alfa 2a de un número limitado de líneas celulares tumorales humanas desarrolladas in vivo se ha ensayado en ratones atímicos inmunodeprimidos. Asimismo, se ha estudiado la actividad antiproliferativa de interferón alfa 2a in vivo en el carcinoma mucoide de mama, en el adenocarcinoma de ciego, y en los carcinomas de colon y próstata. El grado de actividad antiproliferativa es variable.

## b. FARMACOCINÉTICA

Las concentraciones séricas de interferón alfa-2a presentan amplias variaciones intraindividuales, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con cáncer diseminado. La farmacocinética de interferón alfa-2a es lineal entre dosis de 3 a 198 millones de UI. Tras una perfusión intravenosa de 36 millones de UI administrada a voluntarios sanos, la semivida de eliminación del interferón alfa-2a fue de 3,7-8,5 horas (media: 5,1 horas), el volumen de distribución en equilibrio fue de 0,223-0,748 l/kg (media: 0,4 l/kg) y el aclaramiento total fue de 2,14-3,62 ml/min/kg (media: 2,79 ml/min/kg). Tras la administración intramuscular de 36 millones de UI, las concentraciones séricas máximas oscilaron entre 1.500 y 2.580 pg/ml (media: 2.020 pg/ml), con un tiempo medio hasta la concentración máxima (T<sub>máx</sub>) de 3,8 horas. Tras la administración subcutánea de 36 millones de UI, las concentraciones séricas máximas variaron entre 1.250 y 2.320 pg/ml (media: 1.730 pg/ml), con un T<sub>máx</sub> medio de 7,3 horas. La fracción aparente absorbida de la dosis tras la inyección intramuscular o subcutánea es superior al 80%.

La farmacocinética del interferón alfa-2a tras dosis única intramuscular en pacientes con cáncer diseminado y hepatitis B crónica es similar a la observada en voluntarios sanos. El interferón alfa-2a se elimina principalmente por vía renal. La excreción biliar y el metabolismo hepático se consideran vías secundarias de eliminación.

En algunos pacientes con cáncer diseminado, la administración intramuscular de interferón alfa-2a, una o varias veces al día por espacio de hasta 28 días, produjo concentraciones plasmáticas máximas de dos a cuatro veces mayores que las registradas con dosis únicas. No obstante, la administración repetida no modifica los parámetros de distribución ni de eliminación en las diversas pautas posológicas estudiadas.

## c. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Melanoma maligno resecado quirúrgicamente: Interferón alfa 2a se administrará a una dosis de 3 millones de UI, tres veces por semana, por vía subcutánea, durante 18 meses, comenzando antes de que transcurran seis semanas a partir de la cirugía. Si se desarrolla intolerancia, la dosis se reducirá a 1,5 millones de UI tres veces por semana.

## VI. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

**Best Practice<sup>14</sup>. Melanoma (2018).** Recomienda la terapia adyuvante con Interferón alfa 2b en dosis altas o peginterferon alfa 2b, sustentando su recomendación en base a la siguiente evidencia:

<sup>14</sup> BMJ Best Practice. Melanoma. [En línea]. Fecha de actualización: Junio 2018 [Fecha de consulta: Marzo 2019]. URL disponible en: [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com).

Dos metaanálisis confirmaron un pequeño beneficio de interferón adyuvante de la supervivencia sin recurrencia atribuible, pero solo uno informó una mejor supervivencia global. Sobre la base de los análisis retrospectivos de subgrupos, la terapia con interferón generalmente se considera moderadamente eficaz en pacientes con melanoma ganglionar negativo ulcerado (estadio IIC) y en pacientes con micrometástasis en ganglios linfáticos regionales (estadio IIIA / B); sin embargo, los pacientes con mayor carga de enfermedad ganglionar también pueden considerarse para el tratamiento.

El interferón pegilado alfa-2b adyuvante mejoró la supervivencia sin recurrencia, pero no en supervivencia global, en un estudio aleatorizado de pacientes con melanoma en estadio III resecado. La mediana de seguimiento fue de 3,8 años, el HR para la recurrencia de 0,82 (IC95%: 0,71 a 0,96;  $p = 0,01$ ) favoreciendo al grupo de interferón. El análisis de subgrupos sugirió un mayor beneficio para los pacientes con compromiso microscópico de ganglios linfáticos y la presencia de ulceración en el sitio primario.

La terapia con interferón adyuvante es una consideración para los pacientes de alto riesgo con enfermedad ganglionar (incluidos los pacientes con ganglio centinela positivo / microscópico) si se considera que los beneficios potenciales superan los riesgos, incluyendo toxicidad significativa. En muchas partes del mundo, el interferón no se considera un tratamiento estándar, y esto se refleja en la mayoría de los ensayos sistémicos adyuvantes actuales que tienen placebo como el brazo de control. Donde esté disponible, se recomienda el enrolamiento de pacientes en ensayos clínicos.

**Dynamed<sup>15</sup> Melanoma (2019)** Recomiendan como tratamiento primario para el melanoma cutáneo la extirpación local amplia de la lesión y considerar un tratamiento adicional basado en la estadificación del tumor.

- **Para el estadio 0 y IA** (<0,8 mm (mm) de espesor, sin ulceración), extirpación local amplia, no se requiere tratamiento adicional, pero recomiendan un seguimiento cercano.
- **Para el estadio IB (T1b)** (<0,8 mm con ulceración o 0,8-1 mm de grosor con o sin ulceración), realizar una biopsia del ganglio linfático centinela para la estadificación y una escisión local amplia para el tratamiento primario.
- **Para el estadio IB (T2a) o estadio II** (> 1 mm de grosor, cualquier otra característica, pero sin enfermedad clínica ganglionar) considerar la biopsia de ganglio linfático centinela y realizar escisión local amplia para tratamiento primario.
- **Para el estadio IIIA (ganglio centinela positivo) y estadio IIIB / C (ganglio centinela positivo)**
  - Las opciones para el tratamiento ganglionar incluyen vigilancia activa de la cuenca ganglionar o disección completa de ganglios linfáticos.
  - Considerar el tratamiento sistémico adyuvante con 1 de las siguientes opciones: Dosis alta de interferón alfa, nivolumab (régimen de inmunoterapia), dabrafenib / trametinib para pacientes con mutación activadora BRAF V600 más metástasis en ganglio centinela > 1 mm, dosis altas de ipilimumab para ganglio linfático centinela  $\geq 1$  milímetro, Observación
- **Para el estadio III resecado con ganglios clínicamente positivos**

<sup>15</sup> DynaMed Plus® Melanoma [En línea]. Fecha de actualización: Marzo 2019 [Fecha de consulta: Marzo 2019]. URL disponible en:

- Considerar la disección terapéutica completa de ganglios linfáticos
- Considerar la radioterapia locoregional adyuvante a la cuenca ganglionar en pacientes de alto riesgo.
- Considerar el tratamiento sistémico adyuvante con 1 de las siguientes opciones:  
Dosis altas de interferón alfa, nivolumab (régimen de inmunoterapia), dabrafenib / trametinib para pacientes con mutación activadora BRAF V600 más metástasis en ganglio centinela > 1 mm, dosis altas de ipilimumab, bioquimioterapia y observación.
- **para la estadio III** (satélite clínico o en tránsito) las opciones para el tratamiento primario incluyen tratamiento sistémico como para enfermedad metastásica o no resecable.

**UpToDate<sup>16</sup>. *Adjuvant therapy for cutaneous melanoma (2018)***, indica que antes del desarrollo de la inmunoterapia con inhibidores del punto de control, la dosis alta de interferón alfa (IFNa) era la única opción para el tratamiento adyuvante del melanoma de alto riesgo que había demostrado una mejora en la supervivencia general. El uso de dosis altas de IFNa fue apoyado por los resultados de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1684 y los ensayos Intergroup E1694, así como por un metaanálisis que incluyó resultados de ensayos con varios programas y dosis de IFNa.

Los enfoques para mejorar el margen terapéutico de IFNa en dosis altas incluyeron el uso de dosis bajas o intermedias de IFNa, el uso de combinaciones de IFNa con diversos regímenes de quimioterapia y el uso de IFN pegilado. Sin embargo, ninguno de estos enfoques fue superior a las dosis altas de IFNa en términos de supervivencia general. Además, la administración de IFNa en dosis altas adyuvantes se asoció con numerosos efectos secundarios graves, que incluyen síntomas constitucionales agudos, fatiga crónica, mielosupresión, hepatotoxicidad y efectos neurológicos y psicológicos, que fueron experimentados en cierta medida por la mayoría de los pacientes.

IFNa ya no tiene un papel bien definido en el entorno adyuvante para el melanoma cutáneo. El uso de dosis altas de IFNa para la enfermedad con ganglios negativos de alto riesgo puede ser ocasionalmente una alternativa, pero se debe desalentar su uso en favor de la participación u observación en ensayos clínicos.

## b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA

### EUROPA

**European Society Oncology (ESMO) (2015)<sup>17</sup>** En la guía ESMO se recomienda que los pacientes con melanomas en estadio III resecado deben ser evaluados para la terapia con altas dosis de interferón adyuvante [II, B]. Los análisis de subgrupos sugieren que los pacientes con compromiso ganglionar regional microscópico y / o úlceras primarias tienen más probabilidades de beneficiarse de IFN adyuvante. En el estadio IIIB o estadio superior, se debe alentar la participación de los pacientes en ensayos clínicos

<sup>16</sup> Jeffrey A. Sosman, Michael B atkins, Sadna R Vora. UpToDate® Adjuvant therapy for cutaneous melanoma. Fecha de actualización: Noviembre 2018. [Internet]. [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2019]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>17</sup> R. Dummer, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, A. Hauschild, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, N. Lindenblatt, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, G. Pentheroudakis, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, U. Keilholz, on behalf of the ESMO Guidelines Committee; Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 26, Issue suppl\_5, 1 September 2015, Pages v126–v132, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv297>

**Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) N° 146 (2017)<sup>18</sup>** En esta guía no recomiendan el uso de interferón adyuvante para pacientes con melanoma en estadio II y III de AJCC, excepto en un entorno de ensayo clínico.

**ESTADOS UNIDOS**

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>19</sup> (Version 1-2019)** con respecto a la terapia sistémica adyuvante para el melanoma, recomienda:

- Para pacientes con melanoma en estadio temprano, ganglios negativos que está en riesgo de recurrencia (Estadio IB o estadio II, ≤1.0 mm de espesor con ulceración o tasa mitótica ≥ 1 por mm<sup>2</sup>, o > 1.0 mm de espesor), las opciones de manejo postoperatorio incluyen participación en un ensayo clínico u observación.
- Para pacientes con enfermedad de estadio IIB o IIC, ganglios negativos, las opciones de tratamiento incluyen participación en un ensayo clínico, observación, o interferón alfa en altas dosis\* (categoría 2B).

\*Interferón alfa en dosis altas fue evaluado con el tipo 2b en 5 ensayos clínicos aleatorizados prospectivos en pacientes con melanoma no metastásico completamente resecado con alto riesgo de recurrencia (ver cuadro adjunto). Los resultados de estos estudios varían. No obstante, sugieren que altas dosis de interferón como adyuvante mejoran la sobrevida libre de enfermedad y algunas veces la sobrevida global, al menos al inicio. Sin embargo ambos efectos parecen disminuir con el seguimiento prolongado. La variabilidad de los resultados sugiere que el beneficio clínico de IFN en altas dosis puede ser limitado a un subgrupo de pacientes, pero aún no está claro que subgrupo de pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse.

NCCN		National Comprehensive Cancer Network®		<b>NCCN Guidelines Version 1.2019</b>			<b>Cutaneous Melanoma</b>																																																					
<p><b>Table 6. High-Dose Interferon<sup>a</sup></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Trial<sup>b</sup></th> <th rowspan="2">References</th> <th rowspan="2">IFN type</th> <th colspan="2">Patients, n</th> <th rowspan="2">Median Follow-up</th> <th colspan="2">Statistically Significant Impact of IFN</th> </tr> <tr> <th>IFN</th> <th>Obs</th> <th>Relapse-free Survival<sup>c</sup></th> <th>Survival<sup>d</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>ECOG 1684</b></td> <td>Kirkwood 1996<sup>378</sup> Kirkwood 2004<sup>368</sup></td> <td>2b</td> <td>143</td> <td>137</td> <td>6.9 y 12.6 y</td> <td>Yes; P = .0023 Yes; P = .02</td> <td>Yes; P = .0237 No</td> </tr> <tr> <td><b>ECOG 1690</b></td> <td>Kirkwood 2000<sup>365</sup> Kirkwood 2004<sup>366</sup></td> <td>2b</td> <td>215</td> <td>212</td> <td>4.3 y 6.6 y</td> <td>Yes; P = .05 Trend; P = .09</td> <td>No No</td> </tr> <tr> <td><b>ECOG 1694</b></td> <td>Kirkwood 2001<sup>379</sup> Kirkwood 2004<sup>366</sup></td> <td>2b</td> <td>440</td> <td>440<sup>e</sup></td> <td>1.3 y 2.1 y</td> <td>Yes; P = .0027 Yes; P = .006</td> <td>Yes; P = .0147 Yes; P = .04</td> </tr> <tr> <td><b>ECOG E2696</b></td> <td>Kirkwood 2001<sup>379</sup> Kirkwood 2004<sup>366</sup></td> <td>2b</td> <td>72<sup>f</sup></td> <td>35<sup>f</sup></td> <td>1.9 y 2.8 y</td> <td>Yes; P = .03 No</td> <td>No No</td> </tr> <tr> <td><b>Sunbelt Trial</b></td> <td>McMasters 2016<sup>380</sup></td> <td>2b</td> <td>112</td> <td>106</td> <td>5.9 y</td> <td>No</td> <td>No</td> </tr> </tbody> </table>									Trial <sup>b</sup>	References	IFN type	Patients, n		Median Follow-up	Statistically Significant Impact of IFN		IFN	Obs	Relapse-free Survival <sup>c</sup>	Survival <sup>d</sup>	<b>ECOG 1684</b>	Kirkwood 1996 <sup>378</sup> Kirkwood 2004 <sup>368</sup>	2b	143	137	6.9 y 12.6 y	Yes; P = .0023 Yes; P = .02	Yes; P = .0237 No	<b>ECOG 1690</b>	Kirkwood 2000 <sup>365</sup> Kirkwood 2004 <sup>366</sup>	2b	215	212	4.3 y 6.6 y	Yes; P = .05 Trend; P = .09	No No	<b>ECOG 1694</b>	Kirkwood 2001 <sup>379</sup> Kirkwood 2004 <sup>366</sup>	2b	440	440 <sup>e</sup>	1.3 y 2.1 y	Yes; P = .0027 Yes; P = .006	Yes; P = .0147 Yes; P = .04	<b>ECOG E2696</b>	Kirkwood 2001 <sup>379</sup> Kirkwood 2004 <sup>366</sup>	2b	72 <sup>f</sup>	35 <sup>f</sup>	1.9 y 2.8 y	Yes; P = .03 No	No No	<b>Sunbelt Trial</b>	McMasters 2016 <sup>380</sup>	2b	112	106	5.9 y	No	No
Trial <sup>b</sup>	References	IFN type	Patients, n		Median Follow-up	Statistically Significant Impact of IFN																																																						
			IFN	Obs		Relapse-free Survival <sup>c</sup>	Survival <sup>d</sup>																																																					
<b>ECOG 1684</b>	Kirkwood 1996 <sup>378</sup> Kirkwood 2004 <sup>368</sup>	2b	143	137	6.9 y 12.6 y	Yes; P = .0023 Yes; P = .02	Yes; P = .0237 No																																																					
<b>ECOG 1690</b>	Kirkwood 2000 <sup>365</sup> Kirkwood 2004 <sup>366</sup>	2b	215	212	4.3 y 6.6 y	Yes; P = .05 Trend; P = .09	No No																																																					
<b>ECOG 1694</b>	Kirkwood 2001 <sup>379</sup> Kirkwood 2004 <sup>366</sup>	2b	440	440 <sup>e</sup>	1.3 y 2.1 y	Yes; P = .0027 Yes; P = .006	Yes; P = .0147 Yes; P = .04																																																					
<b>ECOG E2696</b>	Kirkwood 2001 <sup>379</sup> Kirkwood 2004 <sup>366</sup>	2b	72 <sup>f</sup>	35 <sup>f</sup>	1.9 y 2.8 y	Yes; P = .03 No	No No																																																					
<b>Sunbelt Trial</b>	McMasters 2016 <sup>380</sup>	2b	112	106	5.9 y	No	No																																																					
<p>IFN, interferon; NR, not reported; Obs, observation  <sup>a</sup>High-dose IFN regimen: 20 MU/m<sup>2</sup>/d IV for 5 d/wk for 4 weeks, then 10 MU/m<sup>2</sup>/d SC for 3 d/wk for 48 weeks.  <sup>b</sup>All prospective, randomized, multicenter studies comparing adjuvant interferon with observation in patients with fully resected cutaneous non-metastatic melanoma at high risk for recurrence.  <sup>c</sup>Relapse-free survival for ECOG trials, disease-free survival for Sunbelt Trial.  <sup>d</sup>Overall survival or melanoma-specific survival.  <sup>e</sup>Control was GM2-KLH21 vaccine (GMK) instead of observation.  <sup>f</sup>Treatment arms: A, GMK + High-dose IFN alfa-2b (n = 36); B: GMK alone; then GMK + high-dose IFN alfa-2b (n = 36); C: GMK alone (n = 35); P = .03 for relapse-free survival from B versus C using Cox regression analysis.</p>																																																												

- Para todos los pacientes con melanoma estadio III, las opciones del manejo postoperatorio incluyen participación en un ensayo clínico y observación. Para aquellos con melanoma estadio III resecado completamente, las opciones del tratamiento postoperatorio adicional pueden incluir interferón en altas dosis o pegilado, bioquimioterapia, o altas dosis de ipilimumab. La selección de un tratamiento adyuvante activo para estos pacientes depende de muchos factores, incluyendo la preferencia del paciente, edad del paciente y comorbilidades, y riesgo de recurrencia

<sup>18</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cutaneous melanoma. Edinburgh: SIGN; 2017.(SIGN publication no. 146). [January 2017]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>

<sup>19</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guideline Cutaneous Melanoma. Versión 1 -2019. <http://www.nccn.org>



NCCN no recomienda el uso de interferón en dosis bajas o intermedias, debido a la inconsistencia de los resultados en los ensayos clínicos con interferón alfa 2a y 2b.

Recientemente la guía NCCN fue actualizada en marzo 2019 (Versión 2-2019)<sup>20</sup> y las recomendaciones con respecto a la terapia sistémica adyuvante ha sido modificada, en esta nueva versión no recomiendan interferón alfa, refieren que a pesar de la evidencia clínica ahora se piensa que interferón alfa es ineficaz en el melanoma, debido a la variabilidad de los resultados entre los ensayos, con algunos que muestran una mejora en RFS, unos pocos en la mejora en la OS, pero otros no muestran mejoras en la RFS o la OS o efectos con significación estadística en el límite.

PERÚ

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) (2015)<sup>21</sup> En esta guía para el tratamiento adyuvante del melanoma cutáneo recomienda lo siguiente.

**INTERFERON ALFA-2B DOSIS ALTAS: Kirkwood<sup>13</sup>**

**Interferón alfa-2b:** 20 millones de unidades/m<sup>2</sup>/dosis EV/SC 5 días/sem/4 sem, luego: 3días/sem/48 sem (Nivel de evidencia I)

Efectos colaterales más frecuentes: fatiga (8-96%), depresión (3-40%), dolor torácico (<28%), hematológicas grado 4 (1%)

**INTERFERON ALFA-2B DOSIS BAJAS<sup>14</sup>**

**Interferón alfa-2b:** 3 millones de unidades / dosis SC 3 días/sem/18 meses (Nivel de evidencia II)

**INTERFERON ALFA – 2B PEGILADO<sup>15</sup>**

**Peg IFN-α:** 6 µg/kg/dosis SC 1 semanal/8 semanas luego 3 µg/kg/ sem/2 años (Nivel de evidencia II)

Efectos colaterales más frecuentes: fatiga (52-94%), fiebre (22-75%), depresión (29-59%), dermatológicas (<36%), hematológicas grado 4 (1%)

**VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD**

Se encontraron 283 referencias en Medline/PubMed publicados en los últimos 10 años; de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/metaanálisis se obtuvieron 15 referencias que tras la lectura de los resúmenes se seleccionaron 05 que cumplían con nuestros criterios de inclusión (Mocellin, 2010, Eggermont 2012, Petrella 2012, Mocellin 2013, Ives 2017). Para el análisis se consideraron las revisiones sistemáticas más recientes debido a que las revisiones sistemáticas de Mocellin 2010, Eggermont 2012 y Petrella 2012 incluyeron los mismos estudios que se encuentran en las revisiones analizadas.

Eggermont. (2012) <sup>22</sup>	En esta revisión no incluyeron estudios con interferón alfa 2a. Los ensayos que incluyeron fueron EORTC 18952 que comparó dosis intermedia de INF alfa 2b con observación y el ensayo EORTC 18991 que comparó INF pegilado alfa 2b con observación.
---------------------------------	---

<sup>20</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma. Versión 2 -2019. J Natl Compr Canc Netw 2019;17(4):367–402. doi: 10.6004/jnccn.2019.0018http: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

<sup>21</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de melanoma Cutáneo. Ministerio de salud. 2015.

<sup>22</sup> Eggermont et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: Results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. European Journal of Cancer 48 (2012 ) 218 –2 2 5



Petrella (2012) <sup>23</sup>	En esta revisión incluyeron 07 ECAs; dos ensayos de interferón alfa 2b adyuvante de dosis altas (McMasters, 2008; Pectasides, 2009), un ensayo con interferón alfa 2b pegilado de dosis alta - EORTC 18991 (Eggermont, 2008), un ensayo de interferón alfa 2b de dosis intermedia EORTC 18952 (Eggermont, 2005) y tres ensayos de interferón en dosis baja en la que se incluye un ensayo con interferón alfa 2a (Garbe, 2008).
Mocellin (2010) <sup>24</sup>	Revisión sistemática de 14 ensayos aleatorios (todos incluidos en la revisión Cochrane 2013) que compararon el interferón alfa adyuvante versus la observación u otros tratamientos para el melanoma cutáneo resecaado en estadio II-III en 8,122 pacientes. Los resultados de la revisión fueron similares a la revisión sistemática del 2013.

**a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS**

**Ives et al (2017)<sup>25</sup>** Revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar la supervivencia libre de enfermedad y los efectos de supervivencia global del interferón alfa como tratamiento adyuvante para personas con melanoma cutáneo de alto riesgo.

En el análisis fueron incluidos 15 ensayos controlados aleatorizados de interferón alfa comparado con observación/otro tratamiento (7744 pacientes) (11 con datos de pacientes individuales). La edad promedio fue 49 años (rango: 14 – 85) 57% fueron varones, El 61% estaba en el estadio III de la enfermedad, el grosor promedio de Breslow fue de 3,8 mm, el 41% era positivo para los ganglios clínicos y el 25% tenía tumores ulcerados. La duración del seguimiento varió desde una media de 3,4 años en el estudio austriaco (datos publicados) hasta una mediana de 16,9 años en el ECOG 1684.

Resultados principales

**Supervivencia libre de enfermedad:**

La supervivencia libre de enfermedad (DFS) mejoró significativamente con interferón alfa (Hazard Ratio [HR] = 0.86; IC 0.81-0.91; p< 0.00001), reducción del riesgo en un 14%. En los 11 estudios que proporcionaron datos de pacientes individuales el HR fue 0.88; IC 0.83-0.94; p = 0.0003. La diferencia absoluta de DFS a los 5 y 10 años fue 3.5% y 2.7% respectivamente a favor de IFN-alfa.

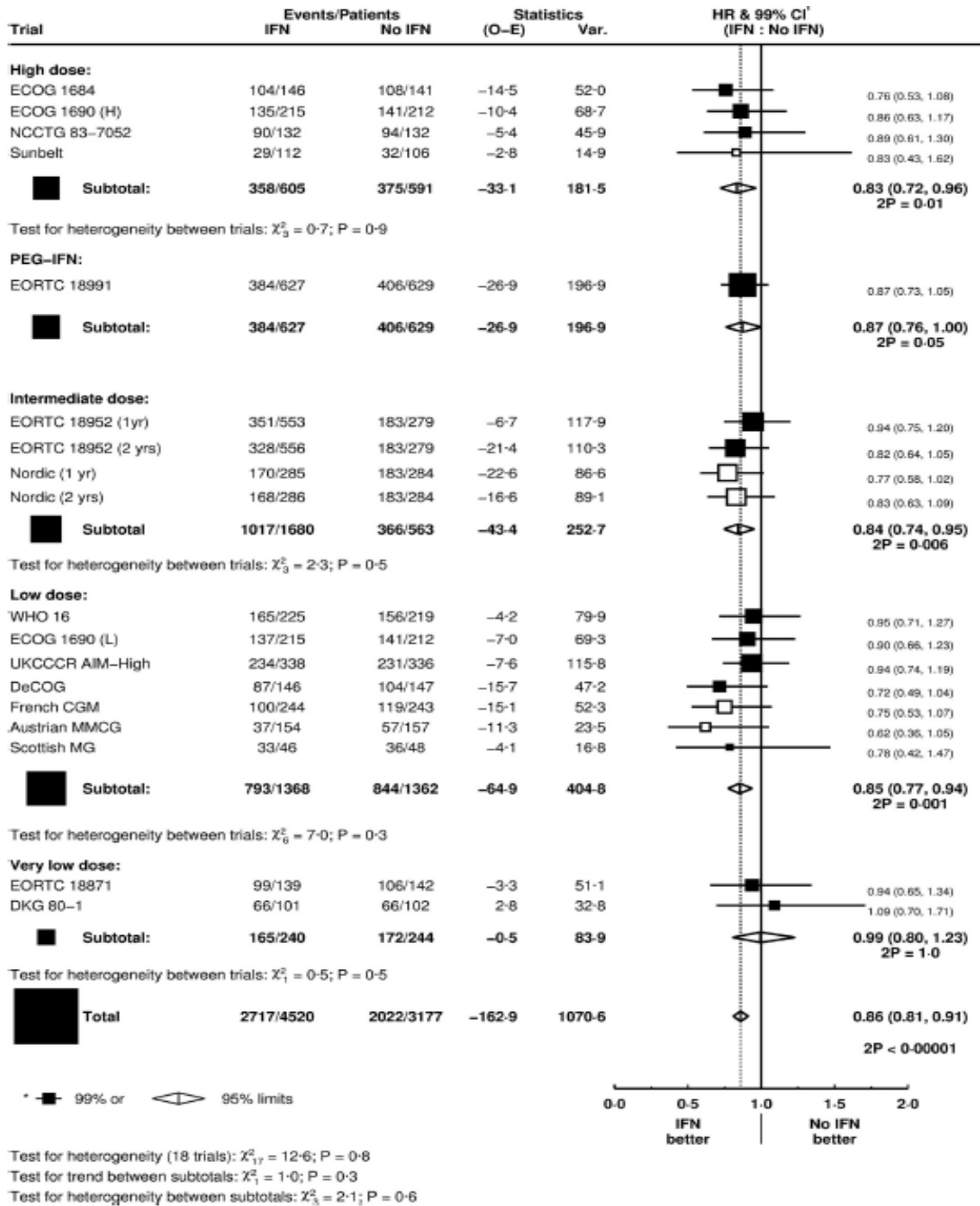
No hubo evidencia que los beneficios de INF alfa difieran en dosis o duración de tratamiento:

- Dosis alta (0.83, 0.72 - 0.96); dosis intermedia (0.84, 0.74 - 0.95); dosis baja (0.85, 0.77 - 0.94) salvo en el de dosis muy baja (0.99, 0.80 - 1.23; P = 0.3).
- Duración del tratamiento: P=0.7

<sup>23</sup> Petrella. et al. Adjuvant Interferon Therapy for Patients at High Risk for Recurrent Melanoma: An Updated Systematic Review and Practice Guideline. *Clinical Oncology* 24 (2012) 413-423

<sup>24</sup> Mocellina et al. Interferon Alpha Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:493–501

<sup>25</sup> Ives, N, Wheatley, K, Suci, S, Eggermont, AM, Kirkwood, JM, Lorigan, P, Markovic, S & Garbe, C 2017, 'Adjuvant interferon for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis' *European Journal of Cancer*, vol. 82, pp. 171-183. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.006>

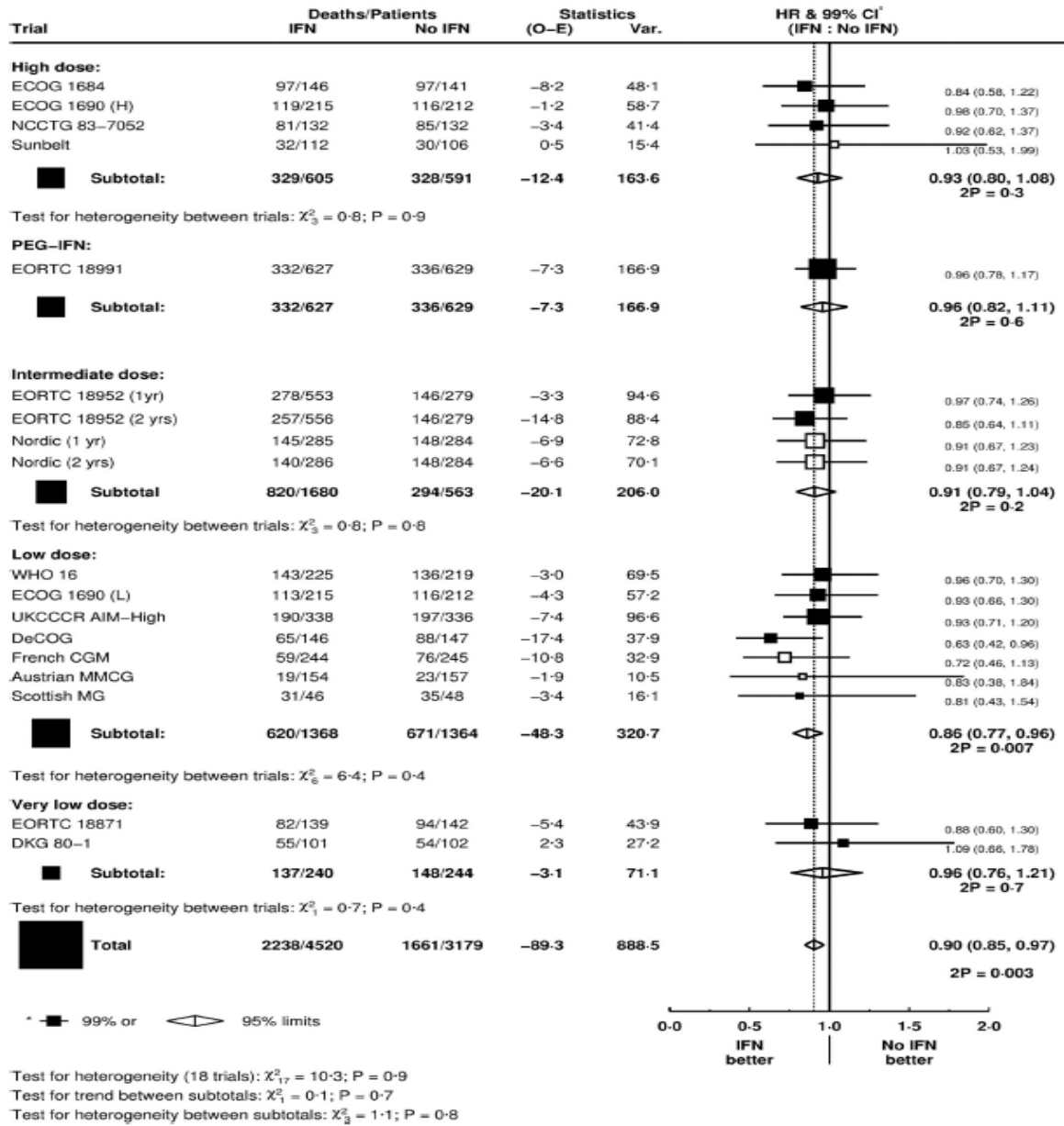


### Supervivencia global:

Hubo una mejora en la supervivencia global (OS) con IFN alfa HR = 0.90; IC 0.85-0.97; p= 0.003). En los 11 ensayos que proporcionaron datos individuales de los pacientes (sus siglas en inglés IPD), el HR fue 0.91 (IC 0.85 - 0.98, p = 0.01). Esto se tradujo en incrementos absolutos en OS de 5 y 10 años de 3.0% y 2.8% respectivamente a favor de IFN-a

No hubo evidencia que los beneficios de INF alfa difieran en dosis o duración de tratamiento: Dosis alta (0.93, 0.80 - 1.08); dosis intermedia (0.91, 0.79 - 1.04); dosis baja (0.86, 0.77 - 0.96) y dosis muy baja (0.96, 0.76 - 1.21; P = 0.7)

Duración del tratamiento (P = 0.9).



## Resultados secundarios

### Supervivencia libre de recurrencia

La supervivencia libre de recurrencia solo estuvo disponible para los 11 ensayos que proporcionaron IPD, con 3706 recurrencias entre 5826 pacientes. El resultado fue similar al de EFS. Hubo una mejora significativa en la supervivencia sin recurrencia con IFN-alfa (HR = 0.88, IC 0.83 - 0.95; P = 0.0004), sin diferencia en el efecto de IFN-alfa entre los cuatro grupos de dosis (P = 0.1).

### Muerte sin recurrencia

La muerte sin recurrencia solo estuvo disponible para los 11 ensayos que proporcionaron datos de pacientes individuales. Hubo pocos casos de pacientes que murieron antes de la recidiva de la enfermedad (138 en 5826 pacientes), sin evidencia de una diferencia entre los grupos de tratamiento (HR = 0.87, IC 0.62-1.23; P = 0.4). No hubo diferencia en el efecto del IFN-a entre los cuatro grupos de dosis (P = 0.09).

### **Análisis de subgrupos por paciente y característica de la enfermedad**

No hubo evidencia clara de que el efecto de IFN-a difería para EFS o OS para la mayoría de los subgrupos pre especificados. Sólo para la ulceración hubo evidencia de una diferencia. En pacientes con tumores ulcerados, se observó una mejoría significativa en la EFS con IFN-a versus control (HR=0.79, IC 0.66-0.94), en comparación con ninguna diferencia en la EFS en pacientes con tumores no ulcerados (HR = 0.95, CI 0.82 -1.10; prueba de interacción: P = 0.04). Un resultado similar se observó para OS; con mejor supervivencia para IFN-a versus control para pacientes con tumores ulcerados (HR=0.77, IC 0.64-0.92), pero no hay diferencia en la supervivencia en pacientes con tumores no ulcerados (HR = 1.02, IC 0.87-1.20; prueba de interacción: P = 0,002). Para el melanoma ulcerado, la diferencia absoluta a los 10 años en EFS y OS fue de 6.9% y 10.5% respectivamente a favor de IFN-a

Los autores concluyeron que IFN-a reduce significativamente el riesgo de recaída y mejora la supervivencia y no muestra beneficios para dosis más altas en comparación con dosis más bajas. El mayor beneficio en pacientes con tumores ulcerados, y la falta de beneficios en pacientes sin ulceración, necesita investigación adicional.

**Mocellin et al. (2013)**<sup>26</sup> Revisión sistemática de Cochrane cuyo objetivo fue evaluar la supervivencia libre de enfermedad y los efectos de supervivencia global del interferón alfa como tratamiento adyuvante para personas con melanoma cutáneo de alto riesgo.

Incluyeron 18 ensayos controlados aleatorios (ECA) (10499 pacientes) publicados entre 1995 y el 2011, que compararon el interferón alfa (6 ECA corresponden a interferón alfa 2a y 12 a interferón alfa 2b) con la observación (o cualquier otro tratamiento) para el tratamiento postoperatorio (adyuvante) de pacientes con melanoma cutáneo de alto riesgo, es decir, personas con metástasis en los ganglios linfáticos regionales (American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM (tumor, ganglio linfático, metástasis) en etapa III) que se sometieron a disección radical de ganglios linfáticos, o personas sin enfermedad ganglionar pero con un grosor del tumor primario mayor de 1 mm (AJCC TNM en etapa II).

Medida de resultados : La medida de resultado principal fue Hazard Ratio (HR), definida como la relación entre el riesgo de evento (recurrencia de la enfermedad o muerte) en el brazo de tratamiento (interferón adyuvante) y el mismo riesgo en el brazo de control (sin interferón adyuvante).

Además, para los datos generales de sobrevida global, calcularon el número necesario para tratar (NNT), definido como el número de participantes que se tratarán con IFN para evitar un evento (muerte).

### Resultados principales

#### **Sobrevida libre de enfermedad:**

HR = 0.83 (IC95% 0.78-0.87, P < 0.00001) en un análisis de 17 estudios (10,345 participantes) mostró una reducción del riesgo significativa (17%) en los participantes sometidos a interferón postoperatorio en comparación con los observados u otra terapia adyuvante.

6 estudios corresponden a interferón alfa 2a (Creagan 1995; Pehamberg 1998; Grob 1998; Cascinelli 2001; Hancock 2004; Garbe 2008), de los cuales 3 resultaron a favor de interferón alfa 2a y los otros tres ECA no mostraron diferencia entre interferón alfa 2a y la observación/otros tratamientos. (Ver tabla)

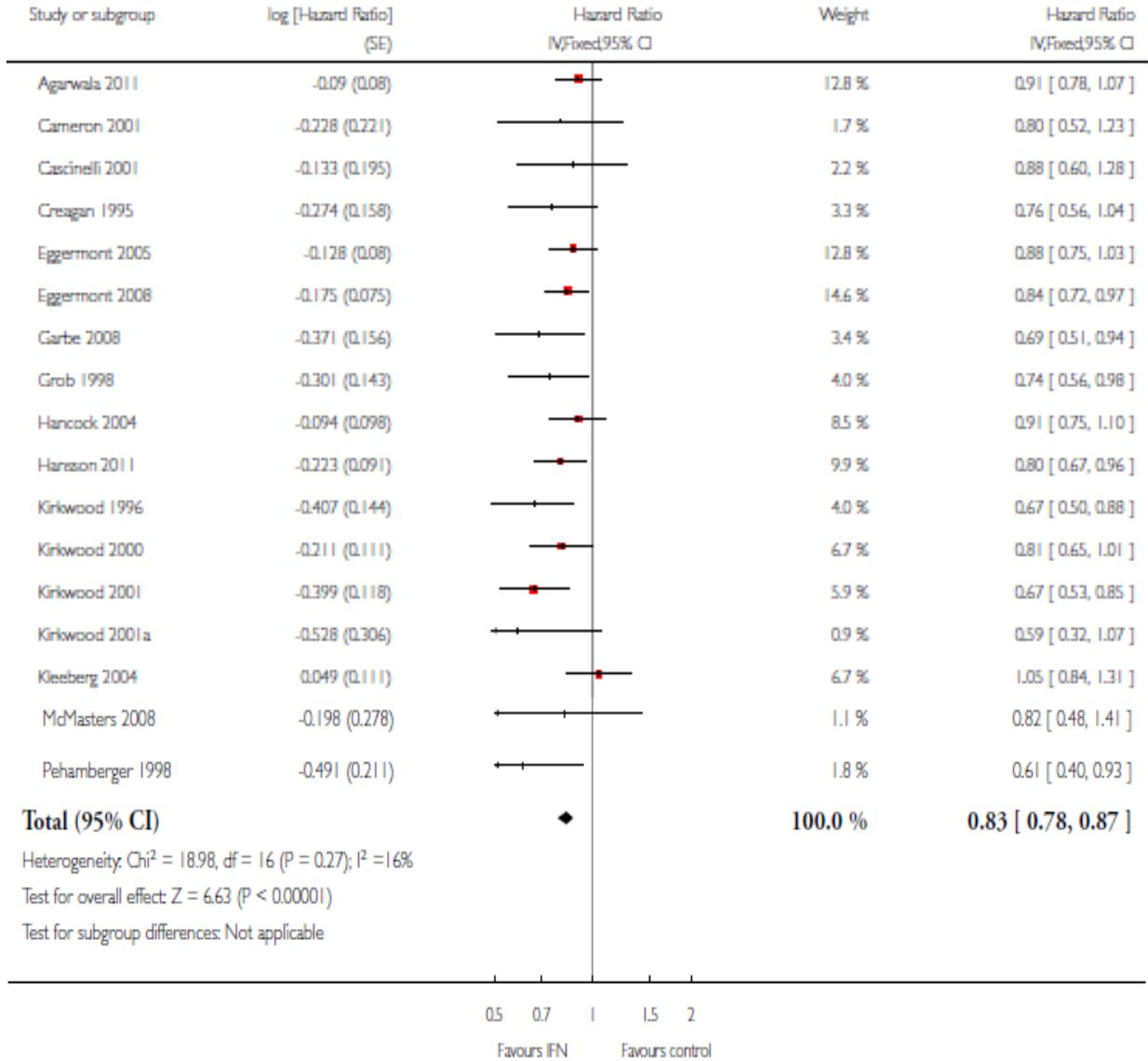
<sup>26</sup> Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD008955. DOI: 10.1002/14651858.CD008955.pub2.

**Analysis I.1. Comparison I Interferon alpha versus any other comparator, Outcome I Disease-free survival (DFS).**

Review: Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma

Comparisons: I Interferon alpha versus any other comparator

Outcome: I Disease-free survival (DFS)



**Sobrevida global:**

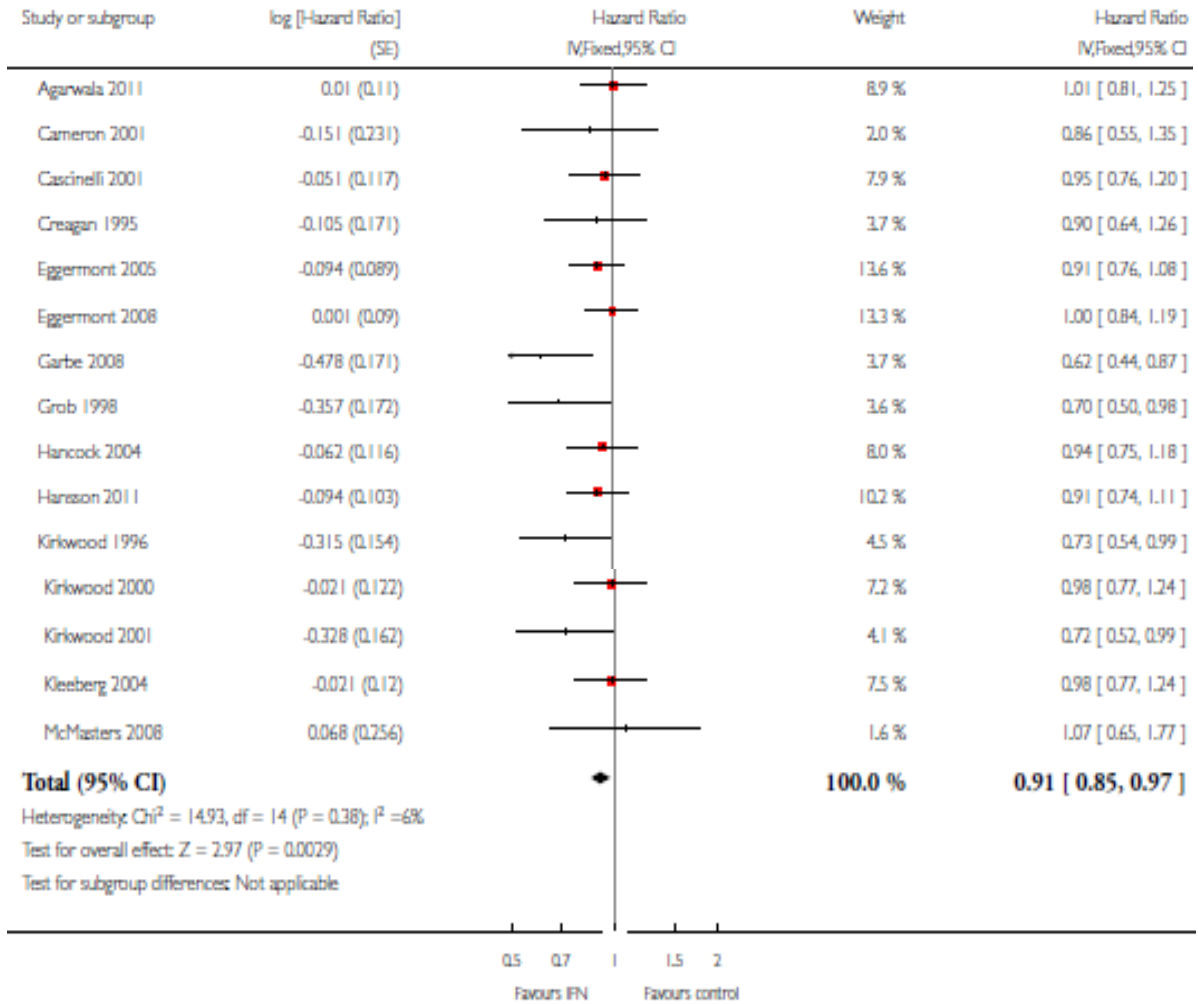
HR = 0.91 (IC95% 0.85-0.97,  $p = 0.003$ ) (NNT 35, IC95% 21-108) en un análisis de 15 estudios (9,927 participantes) mostró una reducción del riesgo (9%) en los participantes sometidos a interferón postoperatorio en comparación con los observados u otra terapia adyuvante. 5 estudios corresponden a interferón alfa 2a (Creagan 1995; Grob 1998; Cascinelli 2001; Hancock 2004; Garbe 2008), de los cuales 2 resultaron a favor de interferón alfa 2a y los otros tres ECA no mostraron diferencia entre interferón alfa 2a y la observación/otros tratamientos. (Ver tabla)

**Analysis 1.2. Comparison 1 Interferon alpha versus any other comparator, Outcome 2 Overall Survival (OS).**

Review: Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma

Comparison: 1 Interferon alpha versus any other comparator

Outcome: 2 Overall Survival (OS)



**Dosis y duración del interferón.**

Con respecto a la dosis de interferón, los hallazgos del análisis de subgrupos indican que el interferón es igualmente efectivo en términos de DFS cuando se administran dosis diferentes (es decir, altas versus bajas versus intermedias).

Trial feature	RCT	HR (95% CI) #	Z-test P value	I <sup>2</sup> statistic	Q-test P value	Type of analysis	References
Interferon dose: high	8*	0.80 (0.74 to 0.87)	< 0.0001	14%	0.32	Subgroup meta-analysis	11o8
Interferon dose: low	8*	0.85 (0.77 to 0.94)	0.001	25%	0.23	Subgroup meta-analysis	8to15
Interferon dose: intermediate	2	0.84 (0.75 to 0.95)	0.005	0%	0.43	Subgroup meta-analysis	16,17
Interferon dose	17	Q-value = 0.99	-	0%	0.61	Heterogeneity	11o17

**Statistics:** Z-test: tests the significance of meta-analysis summary effect; I<sup>2</sup> statistic: measures between-study heterogeneity in metaanalysis; Q-test: tests the significance of heterogeneity; Q-value: Q-test statistic; slope: coefficient of metaregression model  
**References:** 1: Agarwala 2011; 2: Creagan 1995; 3: Eggermont 2008; 4: Kirkwood 1996; 5: Kirkwood 2001; 6: McMasters 2008; 7: Kirkwood 2001a; 8: Kirkwood 2000; 9: Cameron 2001; 10: Cascinelli 2001; 11: Garbe 2008; 12: Grob 2010; 13: Hancock 2004; 14: Kleeberg 2004; 15: Pehamberger 1998; 16: Eggermont 2005; 17: Hansson 2011

En contraste, cuando se trata de OS, el beneficio terapéutico sigue siendo estadísticamente significativo solo cuando se consideran los ensayos que usaron interferón de dosis baja.

Feature	RCT	HR (95% CI) #	Z-test P value	I <sup>2</sup> statistic	Q-test P value	Type of analysis	References
Interferon dose: high	7*	0.93 (0.84 to 1.03)	0.16	11%	0.34	Subgroup meta-analysis	11o7
Interferon dose: low	7*	0.88 (0.79 to 0.98)	0.02	23%	0.25	Subgroup meta-analysis	7to13
Interferon dose: intermediate	2	0.91 (0.80 to 1.04)	0.16	0%	1.00	Subgroup meta-analysis	14,15
Interferon dose	15	Q-value = 0.53	-	0%	0.76	Heterogeneity	11o15

**Statistics:** Z-test: tests the significance of meta-analysis summary effect; I<sup>2</sup> statistic: measures between-study heterogeneity in metaanalysis; Q-test: tests the significance of heterogeneity; Q-value: Q-test statistic; slope: coefficient of metaregression model  
**References:** 1: Agarwala 2011; 2: Creagan 1995; 3: Eggermont 2008; 4: Kirkwood 1996; 5: Kirkwood 2001; 6: McMasters 2008; 7: Kirkwood 2001a; 8: Kirkwood 2000; 9: Cameron 2001; 10: Cascinelli 2001; 11: Garbe 2008; 12: Grob 2010; 13: Hancock 2004; 14: Kleeberg 2004; 15: Pehamberger 1998; 16: Eggermont 2005; 17: Hansson 2011

Los autores señalan que este hallazgo contrasta con la creencia común de que el interferón en dosis altas es el más efectivo, lo que ha llevado a la FDA y a la EMA a autorizar el interferón alfa 2b en dosis altas. Sin embargo, señalan que el bajo poder estadístico podría ser la razón por la que el análisis de subgrupos del metaanálisis no detectó una reducción significativa del riesgo

### Eficacia por estadio de enfermedad

No respondieron de manera exhaustiva a la pregunta de si el tratamiento con interferón es más efectivo en un estadio de enfermedad específico (es decir, estadio II AJCC TNM (ganglios linfáticos negativos) versus estadio III (ganglios positivos)). De hecho, considerando la supervivencia libre de enfermedad como el punto final, el interferón pareció ser igualmente efectivo. Sin embargo, cuando se tomó en consideración la supervivencia general, los ECA que reclutaron exclusivamente a participantes en estadio III no mostraron ventajas de supervivencia, mientras que los ECA que incluyeron indiscriminadamente a participantes con enfermedad en

estadio II o estadio III demostraron un beneficio de supervivencia general, y solo el ECA que incluyó exclusivamente a participantes de la etapa II fue positivo en términos de supervivencia general (Grob 2010).

### Supervivencia libre de enfermedad (DFS)

Trial feature	RCT	HR (95% CI) #	Z-test P value	I <sup>2</sup> statistic	Q-test P value	Type of analysis	References
TNM stage: II	2	0.70 (0.55 to 0.88)	0.002	0%	0.46	Subgroup meta-analysis	12,15
TNM stage: III	5	0.85 (0.77 to 0.94)	0.001	0%	0.61	Subgroup meta-analysis	1,3,6,10,11
TNM stage: II-III	10	0.83 (0.77 to 0.89)	< 0.0001	32%	0.15	Subgroup meta-analysis	2,4,5,7to9,13,14,16,17
TNM stage	17	Q-value = 2.23	-	10%	0.33	Heterogeneity	1to17

**Statistics:** Z-test: tests the significance of meta-analysis summary effect; I<sup>2</sup> statistic: measures between-study heterogeneity in metaanalysis; Q-test: tests the significance of heterogeneity; Q-value: Q-test statistic; slope: coefficient of metaregression model  
**References:** 1: Agarwala 2011; 2: Creagan 1995; 3: Eggermont 2008; 4: Kirkwood 1996; 5: Kirkwood 2001; 6: McMasters 2008; 7: Kirkwood 2001a; 8: Kirkwood 2000; 9: Cameron 2001; 10: Cascinelli 2001; 11: Garbe 2008; 12: Grob 2010; 13: Hancock 2004; 14: Kleeberg 2004; 15: Pehamberger 1998; 16: Eggermont 2005; 17: Hansson 2011

Los autores señalan que estos hallazgos podrían sugerir que la terapia adyuvante con interferón es más efectiva en pacientes con melanoma en estadio II, pero la evidencia que respalda esta hipótesis es demasiado escasa para llegar a una conclusión definitiva.

### Supervivencia global (OS)

Trial feature	RCT	HR (95% CI) #	Z-test P value	I <sup>2</sup> statistic	Q-test P value	Type of analysis	References
TNM stage: II	1	0.70 (0.50 to 0.98)	-	-	-	N/A	11
TNM stage: III	5	0.95 (0.85 to 1.05)	0.32	43%	0.13	Subgroup meta-analysis	1,3,6,9,10
TNM stage: II-III	9	0.90 (0.83 to 0.98)	0.01	0%	0.77	Subgroup meta-analysis	2,4,5,7,8,12to15
TNM stage	15	Q-value = 3.11	-	36%	0.21	Heterogeneity	1to15

**Statistics:** Z-test: tests the significance of meta-analysis summary effect; I<sup>2</sup> statistic: measures between-study heterogeneity in metaanalysis; Q-test: tests the significance of heterogeneity; Q-value: Q-test statistic; slope: coefficient of metaregression model  
**References:** 1: Agarwala 2011; 2: Creagan 1995; 3: Eggermont 2008; 4: Kirkwood 1996; 5: Kirkwood 2001; 6: McMasters 2008; 7: Kirkwood 2001a; 8: Kirkwood 2000; 9: Cameron 2001; 10: Cascinelli 2001; 11: Garbe 2008; 12: Grob 2010; 13: Hancock 2004; 14: Kleeberg 2004; 15: Pehamberger 1998; 16: Eggermont 2005; 17: Hansson 2011

Los autores concluyeron que el interferón adyuvante reduce significativamente el riesgo de recaída y mejora la supervivencia general, aunque el beneficio de supervivencia es pequeño. Sin embargo, la eficacia comparativa de diferentes dosis de IFN no fue claro. Se observó un beneficio de OS solo considerando los ensayos con dosis bajas e intermedias de IFN-a. Los resultados fueron insuficientes para definir la duración óptima y la dosis de la de la terapia, así como la eficacia en los diferentes estadios con la terapia de IFN. No tenemos información del análisis por tipo de interferón (2a o 2b).



## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

### a. REVISIONES SISTEMÁTICAS

**Mocellin et al. (2013)**<sup>27</sup> En esta revisión sistemática se reportó toxicidad de gravedad grado 3 y 4 en una minoría de participantes: en algunos ensayos, nadie tuvo fiebre o fatiga de grado 3, pero en otros ensayos, hasta el 8% tuvo fiebre y hasta el 23% tuvo fatiga de grado 3. Menos del 1% de los participantes tuvo fiebre y fatiga de grado 4. Aunque deterioró la calidad de vida, la toxicidad desapareció después de la interrupción del tratamiento.

### b. REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS

#### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>28</sup>

En la ficha técnica se menciona que aproximadamente dos tercios de los pacientes oncológicos experimentaron anorexia y la mitad tuvieron náuseas. Se han observado alteraciones cardiovasculares y pulmonares en aproximadamente una quinta parte de los pacientes oncológicos, consistentes en episodios transitorios de hipotensión, hipertensión, edema, cianosis, arritmias, palpitaciones y dolor torácico. La mayoría de los pacientes oncológicos recibieron dosis significativamente superiores a las ahora recomendadas. Esto explica probablemente la mayor frecuencia y gravedad de reacciones adversas observadas en este grupo de pacientes en comparación con los pacientes con hepatitis B.

## IX. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Interferón alfa 2b es un medicamento incluido en el PNUME. Sin embargo, no se encuentra disponible en el país. Para determinar la disponibilidad de IFN alfa 2b en el mercado nacional, se realizó la búsqueda en la página web del Ministerio de Economía y Finanzas<sup>29</sup> de órdenes de compra de este medicamento y en la página web de ADUANAS<sup>30</sup> del ingreso al país de interferón alfa 2b, en ninguna de estas fuentes de información se encontró información al respecto.

Cabe precisar que interferón alfa 2b cuenta con un registro sanitario hasta setiembre del 2019 y que el mismo se encuentra en proceso de reinscripción.<sup>31</sup>

En el caso del medicamento solicitado, Interferón alfa 2a; este se encuentra disponible en el país.

## X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Según la información brindada por el INEN, Interferón alfa 2a sería utilizado en 40 a 50 pacientes adultos con melanoma maligno reseca de alto riesgo. El costo de tratamiento informado por el INEN es de S/20.352<sup>32</sup> por paciente al año con el uso de interferón alfa 2a.

El costo estimado en 40 a 50 pacientes ascendería de S/. 814,080 a S/. 1'017,600

<sup>27</sup> Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD008955. DOI: 10.1002/14651858.CD008955.pub2.

<sup>28</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de ROFERON A® (Interferon alfa 2a) [En línea]. [Fecha de consulta: Abril 2019]. URL disponible en: <https://www.ema.europa.eu/>

<sup>29</sup> Ministerio de Economía y Finanzas. [Fecha de consulta: Abril 2019]. URL disponible en <https://www.mef.gob.pe/es/>

<sup>30</sup> ADUANAS. [Fecha de consulta: Abril 2019]. URL disponible en <http://www.sunat.gob.pe/aduanas.html>

<sup>31</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Abril 2019.

<sup>32</sup> Expediente N° 18-097032-1.



## XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### a. AGENCIAS REGULADORAS

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA	EMA	AEMPS
INTERFERON ALFA 2a	No hay registro de autorización para esta indicación <sup>33</sup>	No hay registro de autorización para esta indicación <sup>34</sup>	Indicado en pacientes con melanoma maligno, estadio II de la escala AJCC (profundidad tumoral de Breslow > 1,5 mm, sin nódulos linfáticos afectados, ni diseminación cutánea), libres de enfermedad después de cirugía. <sup>35</sup>
INTERFERON ALFA 2b	Indicado como adyuvante al tratamiento quirúrgico en pacientes mayores de 18 años de edad con melanoma maligno que están libres de enfermedad pero en alto riesgo de recurrencia sistémica, dentro de los 56 días de la cirugía <sup>36</sup>	Indicado como terapia adyuvante en pacientes que están libres de enfermedad después de la cirugía pero que tienen un alto riesgo de recurrencia sistémica, por ejemplo, pacientes con compromiso primario o recurrente (clínico o patológico) de ganglios linfáticos. <sup>37</sup>	Como tratamiento adyuvante en pacientes que están libres de la enfermedad después de la cirugía pero que tienen alto riesgo de recidiva sistémica, por ejemplo, pacientes con afectación de los ganglios linfáticos primaria o recurrente (clínica o patológica) <sup>38</sup> .

### b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD<sup>39,40</sup>

Interferón alfa 2a 9 000 000 UI inyectable no se encuentra considerada en la 20ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos, ni en la 6ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para niños.

## XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS

1. El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) ha solicitado a la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) la autorización de uso del medicamento Interferón alfa 2a 9'000,000 UI inyectable, no considerado en el Petitorio

<sup>33</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). US prescribing information [online]. [Fecha de consulta: Abril 2019]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

<sup>34</sup> European Medicines Agency (EMA). EU summary of product characteristics [online]. [Fecha de consulta: Abril 2019]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

<sup>35</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de ROFERON-A® (Interferon alfa 2a) [En línea]. [Fecha de consulta: Abril 2019]. URL disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

<sup>36</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Intron-A® (Interferon alfa 2b) [online]. [Fecha de consulta: Abril 2019]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

<sup>37</sup> European Medicines Agency (EMA). EU summary of product characteristics [online]. [Fecha de consulta: Abril 2019]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

<sup>38</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de INTRONA® (Interferon alfa 2b) [En línea]. [Fecha de consulta: Abril 2019]. URL disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

<sup>39</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. 2017. [online]. [Fecha de consulta: Abril 2019]. URL disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

<sup>40</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines for children - 6th edition. 2017. [online]. [Fecha de consulta: Abril 2019]. URL disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para el tratamiento adyuvante postoperatorio del melanoma maligno de alto riesgo, estimando aproximadamente 50 casos para el año 2019.

2. El melanoma es un tumor maligno originado en los melanocitos. Es una de las formas más comunes de cáncer en adultos jóvenes. De acuerdo a las estimaciones realizadas por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) y publicadas en el GLOBOCAN del año 2018, se estimó que la incidencia acumulada de melanoma cutáneo en nuestro país es de 2.7 casos por 100 000 habitantes.

El melanoma cutáneo se presenta como una lesión cutánea profundamente pigmentada nueva o cambiante. El diagnóstico es por examen físico y confirmado por análisis histopatológico de una biopsia. El melanoma en etapa temprana tiene una tasa de supervivencia general de casi el 100%, mientras que el melanoma metastásico puede ser rápidamente mortal.

La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección para el melanoma cutáneo primario y es curativo en la mayoría de los casos; sin embargo, a pesar de las mejoras significativas en la detección temprana del melanoma, algunos pacientes siguen teniendo un alto riesgo de recurrencia de la enfermedad después de la cirugía. En este grupo de pacientes (estadio II o III) la terapia adyuvante con interferón alfa ha sido ampliamente utilizada.

3. El interferón alfa (INFa) es un interferón de tipo I producido principalmente por macrófagos. La región clúster de interferón del cromosoma 9p22 codifica 13 genes diferentes de interferón: entre ellos, el gen de interferón-2 presenta 3 variantes polimórficas, conocidas como interferón alfa 2a, interferón alfa 2b e interferón alfa 2c. El interferón alfa demostró efectos anticancerosos en ambos modelos experimentales y en el entorno clínico, aunque su mecanismo de acción exacto aún no está claro. Con respecto al tratamiento del melanoma, solo las proteínas codificadas por los genes interferón alfa 2a e interferón alfa 2b, que difieren en un solo aminoácido en la posición 23 (lisina - arginina), se han probado como agentes terapéuticos en el contexto clínico.
4. En los sumarios:
  - Best Practice recomienda la terapia adyuvante con dosis altas de interferón alfa 2b en pacientes con melanoma ganglionar negativo ulcerado (estadio IIC) y en pacientes con micrometástasis en ganglios linfáticos regionales (estadio IIIA/B).
  - Dynamed recomienda la terapia adyuvante con interferón alfa en estadio IIIB/C
  - UpToDate indica que interferón alfa ya no tiene un papel bien definido en el entorno adyuvante para el melanoma cutáneo. El uso de dosis altas de INFa para la enfermedad con ganglios negativos de alto riesgo puede ser ocasionalmente una alternativa, pero se debe desalentar su uso en favor de la participación u observación en ensayos clínicos.
5. En las guías de práctica clínica:
  - La guía ESMO, sugiere que los pacientes con compromiso ganglionar regional microscópico y/o úlceras primarias tienen más probabilidades de beneficiarse de INFa adyuvante (estadio IIIA). En el estadio IIIB o estadio superior, se debe alentar la participación de los pacientes en ensayos clínicos.
  - La guía SIGN, no recomienda INFa en el estadio II y III, salvo en el entorno de un ensayo clínico.
  - La guía NCCN, en la primera versión del 2019 recomendaba dosis altas de INFa en el estadio IIB/C y III, posteriormente en la versión 2 publicada recientemente estas recomendaciones fueron modificadas y la guía actualmente no recomienda INFa.



6. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis incluyeron ensayos con interferón alfa 2a y 2b con diferentes dosis y duración de tratamiento, estos estudios informaron que el IFNa reduce el riesgo de recaída y, en menor medida, también mejora la Supervivencia global. Sin embargo, existe variabilidad en los resultados de los ensayos con algunos que reportan mejora en la supervivencia libre de enfermedad, muy pocos la supervivencia global y otros con ninguna diferencia significativa comparada con el control.
7. Se han observado alteraciones cardiovasculares y pulmonares en aproximadamente una quinta parte de los pacientes oncológicos, consistentes en episodios transitorios de hipotensión, hipertensión, edema, cianosis, arritmias, palpitaciones y dolor torácico. La mayoría de los pacientes oncológicos recibieron dosis significativamente superiores a las ahora recomendadas. Esto explica probablemente la mayor frecuencia y gravedad de reacciones adversas observadas en este grupo de pacientes.
8. Interferón alfa 2a, no se encuentra incluido en el PNUME, pero sí interferón alfa 2b. Sin embargo, a pesar de contar con registro sanitario vigente INF alfa 2b no se encuentra disponible en el mercado nacional.

### XIII. CONCLUSIONES

En relación a lo anteriormente indicado y debido a la falta de disponibilidad en el mercado nacional de Interferón alfa 2b inyectable, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, justifica el uso del medicamento Interferón alfa 2a única y exclusivamente en aquellos pacientes adultos con melanoma maligno resecaado de alto riesgo. La justificación está sujeta a una reevaluación en un plazo de un año en tanto no se tenga la disponibilidad en el mercado nacional de interferón alfa 2b.

A fin de promover el uso adecuado de interferón alfa 2a, la DIGEMID solicita al Comité Farmacoterapéutico del INEN:

- Protocolizar el uso de interferón alfa 2a, debido a que en la guía de práctica clínica del INEN se recomienda el uso de Interferón alfa 2b.
- Monitorear y hacer el seguimiento del uso de Interferón alfa 2a en esta condición clínica
- Farmacovigilancia intensiva de las reacciones adversas con el uso de interferón alfa 2a.