



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 011-2021

Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 11 mayo del 2021

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado	Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección De Control Del Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Fradis Gil-Olivares

Rodrigo Motta Guerrero

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

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:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 011-2021 Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartesevirtualufets@inen.sld.pe

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado	Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

INDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO	4
II. ANTECEDENTES	5
III. DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA.....	6
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA	10
VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	20
VIII. RESUMEN DE EVALUACIÓN DE COSTOS	20
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	21
X. DISCUSIÓN.....	21
XI. CONCLUSIONES	22

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado	Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

I.RESUMEN EJECUTIVO

1. El servicio de medicina oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas solicita la evaluación de tecnología sanitaria: Interferon alfa (IFN α).
2. El tratamiento de elección de melanoma cutáneo estadio II de alto riesgo y III es la cirugía, sin embargo, un porcentaje importante de pacientes presenta recurrencia de enfermedad durante su evolución.
3. Diversos ensayos clínicos prospectivos determinaron que el tratamiento complementario con interferón alfa se estableció como terapia adyuvante en los pacientes con diagnóstico de melanoma estadio IIB y III operados, mejorando la sobrevida libre de progresión. El seguimiento mayor de 10 años de los estudios pivotaes, confirman el beneficio en sobrevida libre de progresión, sin embargo, no encuentran un beneficio claro en sobrevida global.
4. Los estudios pivotaes reportaron que casi la mitad de los pacientes presentaron eventos adversos grado III-IV, principalmente: granulocitopenia, hepatotoxicidad y fatiga.
5. Posteriores metaanálisis y revisiones sistemáticas confirmaron el beneficio del uso de IFN α adyuvante en comparación con el seguimiento activo en los pacientes con melanoma estadio II-III operados, alcanzando significancia estadística, obteniendo HR de 0.82 (IC 95%, 0.77-0.87; $p < 0.001$), 0.83 (IC 95%, 0.78-0.87, $p < 0.00001$), HR 0.78 (95% CI, 0.64-0.94; $p = 0.008$), HR 0.77 (IC 95%: 0.65-0.92; $p = 0.004$) y 0.57 (IC 95%, 0.39–0.84; $p < 0.01$).
6. El beneficio en sobrevida global no es claro, algunos metaanálisis demostraron que no hay beneficio estadísticamente significativo con IFN α (HR = 0.79, IC 95%, 0.47–1.31; $p = 0.36$), mientras que otros reportes manifiestan un beneficio escaso en sobrevida global en los pacientes, obteniendo HR de 0.89 (0.83-0.96) y 0.91(0.85-0.97).
7. Contando con la indicación de inmunoterapia como tratamiento adyuvante en los pacientes con melanoma estadio III operado, la aplicación del interferón podría utilizarse en pacientes con melanoma estadio IIC ulcerados operados.

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado	Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

II. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por el Departamento de medicina oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en relación a la eficacia del interferón alfa como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma cutáneo operados.

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Interferón alfa (IFN α)
Indicación específica:	IFN α como tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma cutáneo operado
Población	Pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo estadio II y III operados del INEN

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En los pacientes con melanoma cutáneo estadio II y III operados del INEN, ¿Existe algún beneficio con la aplicación de IFN α como tratamiento adyuvante?

P	Pacientes con melanoma cutáneo estadio II y III resecaos
I	Interferon alfa (IFN α)
C	Observación
O	- Tiempo libre de progresión (TLP) - Sobrevida global (SG) - Toxicidad

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

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 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)

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado		Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

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

Fuentes de información:

- De acceso libre
- Bases de datos: Pubmed

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta marzo del 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
Interferón alfa		
PUBMED	<p>Árbol de búsqueda</p> <p>Población: #1: ((melanoma[MeSH Terms]) OR (melanoma[Title/Abstract])) OR (cutaneous melanoma[Title/Abstract])</p> <p>Intervención: #2: (((((Leukocyte Interferon) OR (Interferon Alfa[Title/Abstract])) OR (Interferon-alpha[Title/Abstract])) OR (Interferon-alpha[MeSH Terms]))) AND (adjuvant treatment[Title/Abstract])</p> <p>Búsqueda final sistemática: #1 AND #2 = 154 Resultados</p> <p>Búsqueda no sistemática:</p> <p>Fecha de búsqueda: marzo 2021</p>	<p>Interferón alfa: 28 estudios finalmente incluidos</p>

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Aunque el melanoma cutáneo representa aproximadamente el 5% de las neoplasias de piel, representa una parte considerable de muertes relacionadas con el cáncer de

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado	Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

piel.¹ Durante las últimas décadas, la incidencia global de melanoma ha aumentado entre un 3-6% anualmente y se prevé que continúe aumentando en los próximos años tanto para las etapas temprana como avanzada.²⁻³ La escisión quirúrgica sigue siendo el estándar de atención inicial para los pacientes con melanoma primario de piel con ganglios negativos.⁴ Sin embargo, aunque la escisión quirúrgica puede beneficiar enormemente a los pacientes, algunos experimentan recaída de enfermedad durante su evolución.⁵ La evidencia reporta que los pacientes con melanoma estadio III presentaban una supervivencia sin progresión (SLP) en 5 años <50%.⁶⁻⁷ Los pacientes con melanoma cutáneo estadio IIIA, IIIB, IIIC y IIID presenta una tasa de SLP del 71%, 40%, 33% y 18% según la 8a edición del AJCC.⁸⁻⁹

¹ Matthews NH, Li WQ, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, editors. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Dec 21. Chapter 1. PMID: 29461782.

² Jemal A, Saraiya M, Patel P, Cherala SS, Barnholtz-Sloan J, Kim J, Wiggins CL, Wingo PA. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Nov;65(5 Suppl 1): S17-25. e1-3. doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.032. PMID: 22018063.

³ Guy GP Jr, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015 Jun 5;64(21):591-6. PMID: 26042651; PMCID: PMC4584771.

⁴ Agha A, Tarhini AA. Adjuvant Therapy for Melanoma. *Curr Oncol Rep.* 2017 May;19(5):36. doi: 10.1007/s11912-017-0594-5. PMID: 28417343.

⁵ Rockberg J, Amelio JM, Taylor A, Jørgensen L, Ragnhammar P, Hansson J. Epidemiology of cutaneous melanoma in Sweden-Stage-specific survival and rate of recurrence. *Int J Cancer.* 2016 Dec 15;139(12):2722-2729. doi: 10.1002/ijc.30407. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27563839.

⁶ Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. *Clin Epidemiol.* 2016 May 26; 8:109-22. doi: 10.2147/CLEP.S99021. PMID: 27307765; PMCID: PMC4887072.

⁷ Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 20;28(18):3042-7. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2063. Epub 2010 May 17. PMID: 20479405; PMCID: PMC3664035.

⁸ Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Lesimple T, Plummer R, Dasgupta K, Haas T, Shikrut M, Gasal E, Kefford R, Kirkwood JM, Long GV. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit with Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients with Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol.* 2018 Dec 10;36(35):3441-3449. doi: 10.1200/JCO.18.01219. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30343620; PMCID: PMC6286159.

⁹ Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Nov;67(6):472-492. doi: 10.3322/caac.21409. Epub 2017 Oct 13. PMID:

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado	Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

El IFN α produce actividades biológicas pleiotrópicas al inducir la transcripción de genes a través de la activación de diversas vías de señalización, principalmente la vía JAK-STAT.¹⁰ El mecanismo exacto de su efecto antitumoral no se comprende completamente, pero se cree que es el resultado acumulativo de actividades citostáticas, antiangiogénicas e inmunomoduladoras. El efecto inmunomodulador de IFN α es amplio e incluye la inducción de citocinas, la regulación positiva de la histocompatibilidad principal de expresión de antígenos, la mejora de la actividad fagocítica de las células natural killer, macrófagos y el aumento de la citotoxicidad de los linfocitos T contra las células tumorales.¹¹ Existen dos subtipos de IFN α que cuentan con indicaciones para tratamiento oncológico. Estos son IFN α -2a e IFN α -2b, que difieren entre sí por un aminoácido en la posición 23.¹²⁻¹³ El IFN α pegilado (PEG-IFN α) es el resultado de conjugación covalente de polietilenglicol a IFN α . El PEG-IFN α tiene un espectro similar de actividad biológica como IFN α ; sin embargo, la vida media plasmática aumenta aproximadamente 10 veces, permitiendo la administración semanal.¹⁴⁻¹⁵ En una serie de ensayos aleatorizados fase III se examinó la función del IFN- α como tratamiento adyuvante del melanoma operado estadio II y III. Se evaluaron varias estrategias de dosificación del tratamiento, incluyendo regímenes con dosis alta (20 MU/m²), dosis intermedia (5-10 MU/m²) y dosis baja (1-3 MU/m²).

El estudio ECOG 1684 (E1684) evaluó la aplicación de IFN α -2b a dosis altas (20MU/m² EV por 1 mes y luego 10 MU/m² SC 3 veces por semana por 48 semanas) versus observación en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo IIB-III resecado. 287 pacientes fueron enrolados en este ensayo. Los grupos de pacientes que recibieron adyuvancia y los que sólo fueron observados presentaron 35.8% y

29028110; PMID: PMC5978683.

¹⁰ Fish EN, Platanius LC. Interferon receptor signaling in malignancy: a network of cellular pathways defining biological outcomes. *Mol Cancer Res.* 2014 Dec;12(12):1691-703. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0450. Epub 2014 Sep 12. PMID: 25217450; PMID: PMC4272667.

¹¹ Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist.* 2001;6(1):34-55. doi: 10.1634/theoncologist.6-1-34. PMID: 11161227.

¹² Trown PW, Wills RJ, Kamm JJ. The preclinical development of Roferon-A. *Cancer.* 1986 Apr 15;57(8 Suppl):1648-56. doi: 10.1002/1097-0142(19860415)57:8+<1648:aid-cncr2820571303>3.0.co;2-o. PMID: 3081245.

¹³ Warren K, Bent R, Wolters PL, Prager A, Hanson R, Packer R, Shih J, Camphausen K. A phase 2 study of pegylated interferon α -2b (PEG-Intron (®)) in children with diffuse intrinsic pontine glioma. *Cancer.* 2012 Jul 15;118(14):3607-13. doi: 10.1002/cncr.26659. Epub 2011 Nov 15. PMID: 22086404; PMID: PMC3290731.

¹⁴ Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Hepatitis C Intervention Therapy Group. Clin Pharmacol Ther.* 2000 Nov;68(5):556-67. doi: 10.1067/mcp.2000.110973. PMID: 11103758.

¹⁵ Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Peginterferon-alpha2a (40 kDa) for chronic hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother.* 2003 Apr;4(4):541-51. doi: 10.1517/14656566.4.4.541. PMID: 12667117.

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado	Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

26.6% de índice de Breslow > 4 mm, el 42.3% y 48.3% tuvo un índice de Clark nivel 4 en y el 16.8% y 16.1% tuvo ulceración primaria de la tumoración. La SLP media fue 1.72 años en los pacientes que recibieron adyuvancia, mientras que los pacientes que sólo fueron observados tuvieron una SLP media de 0.98 años. La SG media fue 3.82 años en los pacientes que recibieron adyuvancia, mientras que los pacientes que sólo fueron observados alcanzaron una SG media de 2.78 años. Los pacientes que recibieron IFN α -2b presentaron beneficio en SLP ($p = 0.0023$) y SG ($p = 0.0237$). Se registraron 143 eventos adversos, 34/143 fueron mielo-supresión grado III, 20/143 hepatotoxicidad grado III, 40/143 síntomas neurológicos grado III-IV.¹⁶

El ensayo ECOG190 (E190) estudió la eficacia de IFN- α 2b en pacientes con melanoma estadio IIB-III operado. Se enroló 642 pacientes, los cuales fueron divididos en tres grupos: un grupo recibió IFN α -2b a dosis altas (20 MY/m²/EV por 5 días por semana por 4 semanas), IFN α -2b dosis bajas (3 MU/m²/por 3 días por semana por 2 años) u observación. Los tres grupos estudiados tuvieron una distribución homogénea de pacientes. El 75% de paciente presentó estadio III, > 40% presentaron una profundidad tumoral > 4 mm, > 18% presentó nivel de Clark IV-V y > 33% presentaron ulceración. 363 pacientes presentaron recurrencia de enfermedad, de ellos 114 pacientes con IFN α -2b a altas dosis, 122 pacientes con IFN α -2b a bajas dosis y 127 que fueron observados. El HR para observación versus IFN α -2b a altas dosis fue 1.28 ($P_2 = 0.05$, $P_1 = 0.025$, IC 95%, 1-1.65), lo cual implica un 28% mayor riesgo de recurrencia de enfermedad en los pacientes que fueron observados. En contraste, el análisis del HR de pacientes tratados con IFN α -2b a bajas dosis demostró un 19% (población ITT) hasta 23% (casos elegibles). La tasa estimada de SG a los 5 años es del 52%, 53% y 55% para los pacientes que recibieron IFN α -2b a dosis alta, dosis baja y los que fueron observados, respectivamente. El tratamiento con IFN α -2b parece no impactar en la SG (HR para IFN α -2b a dosis altas y bajas fue de 1, al compararlo con observación). Los pacientes que recibieron IFN α -2b presentaron hepatotoxicidad, fatiga, neurotoxicidad, mialgias, leucopenia, náuseas, neuromotor y vómitos. El 44% presentó granulocitopenia grado III-IV, 29% hepatotoxicidad grado III, 24% fatiga grado III-IV, 17% mialgia grado III-IV, 9% náuseas grado III y 5% vómitos grado III. Los pacientes que recibieron IFN α -2b a dosis bajas tuvieron menor frecuencia de eventos adversos severos. Sólo el 6% presentó granulocitopenia grado III, 4% hepatotoxicidad grado III, 3% fatiga grado III, 8% mialgias grado III, 1% leucopenia grado III, 2% náuseas grado III y 1% emesis grado III. Sólo 1 paciente presentó eventos adversos grado IV.¹⁷

El estudio ECOG 1694 (E1694) buscó evaluar si la vacuna GMK (keyhole limpet hemocyanin) presentaba algún beneficio sobre la SLP en comparación con el IFN α -2b. Se enroló 774 pacientes con melanoma cutáneo operado estadio IIB-III. IFN α -2b fue administrado a dosis altas, a una dosis de 20 MU/m²/día EV por 5 días por semanas por 4 semanas seguido por 10 MU/m²/3 veces en una semana por 48 semanas como mantenimiento. El 31% de pacientes que recibió GMK y el 29% que recibió IFN α -2b

¹⁶ Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996 Jan;14(1):7-17. doi: 10.1200/JCO.1996.14.1.7. PMID: 8558223.

¹⁷ Kirkwood J.M. Ibrahim J.G. Sondak V.K. et al. High- and low-dose interferon α -2b in high-risk melanoma: first analysis of Intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2444-2458.

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado	Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

presentaron un nivel de invasión de Clark 4-5, mientras que el 20% y el 14% de pacientes presentaron ulceración tumoral y compromiso del espesor tumoral, respectivamente. IFN α -2b alcanzó un beneficio estadísticamente significativo en SLP (HR = 1.47, p = 0.0015) y SG (HR = 1.52, p = 0.009) en comparación con la vacuna GMK. Este ensayo fue cerrado después de los resultados obtenidos del análisis interino.¹⁸ Existe evidencia contradictoria con respecto al impacto del IFN α -2b con respecto a la carga de enfermedad. Los pacientes con enfermedad ganglionar microscópica se beneficiaron más en el ensayo E1684, mientras que aquellos con 2-3 ganglios comprometidos se beneficiaron más según el ensayo E1690. Aquellos pacientes sin compromiso ganglionar se beneficiaron más según el ensayo E1694.¹⁷⁻¹⁸
¹⁹ Otro análisis retrospectivo de EORTC 18952 y 18891 sugirió un mayor beneficio del IFN α en aquellos pacientes con melanoma con úlceras primarias.¹⁹

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

a. Sumarios

El sumario UpToDate 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 diferentes regímenes y dosis de IFNa.

La administración de IFNa en dosis altas adyuvantes se asoció con numerosos efectos secundarios graves, que incluyen síntomas constitucionales agudos, fatiga crónica, mielo supresión, 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 de alto riesgo puede ser ocasionalmente una alternativa.

b. Guías de práctica clínica

- La sociedad europea de oncología médica (ESMO) publicó en el año 2019 una guía acerca del tratamiento de pacientes con diagnóstico de melanoma. La

¹⁸ High-Dose Interferon Alfa-2b Significantly Prolongs Relapse-Free and Overall Survival Compared with the GM2-KLH/QS-21 Vaccine in Patients with Resected Stage IIB-III Melanoma: Results of Intergroup Trial E1694/S9512/C509801. John M. Kirkwood, Joseph G. Ibrahim, Jeffrey A. Sosman, Vernon K. Sondak, Sanjiv S. Agarwala, Marc S. Ernstoff, and Uma Rao Journal of Clinical Oncology 2001 19:9, 2370-2380.

¹⁹ Eggermont AM, Suci S, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18891. Eur J Cancer 2012 Jan;48(2):218-25.

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado	Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

guía reconoce a los estudios randomizados que evalúan al interferón alfa a dosis bajas, intermedias y altas como tratamiento adyuvante; así como al beneficio demostrado en la SLP y la SG, aunque con toxicidad significativa. Sin embargo, no existe una indicación clara de la dosis a utilizar o la duración del tiempo de tratamiento. El interferón alfa no es más propuesto rutinariamente en la terapia adyuvancia considerando los descubrimientos más recientes en adyuvancia con inmunoterapia. Sin embargo, la guía ESMO sugiere que su uso podría confinarse a escenarios particulares como melanoma estadio IIC ulcerado, donde las nuevas drogas aprobadas aún no son accesibles. Esta sugerencia no cuenta con nivel de recomendación ni grado de evidencia.²⁰

- La guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de melanoma de Australia, publicada el año 2019, determina al IFN α como opción de tratamiento adyuvante con nivel de evidencia I en pacientes con diagnóstico de melanoma estadio II y III operado. La guía australiana basa su recomendación en los resultados de un metaanálisis donde se evidencia beneficio en SLP y SG. La guía también sugiere el seguimiento de rutina cuando no es apropiado administrar o no está al alcance el tratamiento con nivolumab, pembrolizumab o dabrafenib/trametinib en adyuvancia. La guía también señala que podría considerarse el tratamiento con IFN α luego de discutirse su eficacia y toxicidad entre el oncólogo clínico y el paciente (Grado de evidencia B).²¹
- La aplicación de IFN- α como tratamiento adyuvante no figura como opción en la guía americana “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN) versión 2.2021 publicado el 19 de febrero del 2021.²²
- La aplicación de IFN- α como tratamiento adyuvante no figura como opción en la guía británica “National Institute for Health and Clinical Excellence” (NICE) publicada en julio del 2015.²³

c. Metaanálisis y revisiones sistemáticas

Se encontraron referencias en Medline/PubMed publicados desde el inicio de los tiempos y se agregó estudios encontrados de manera no sistemática; de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/metaanálisis y estudios primarios se obtuvieron referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

²⁰ Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019 Dec 1;30(12):1884-1901. doi: 10.1093/annonc/mdz411. PMID: 31566661.

²¹ Cancer Council Australia Melanoma Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma. Sydney: Cancer Council Australia, 2019.

²² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma Cutaneous. Version 2.2021-February 19, 2021.

²³ National Institute for Health and Care Excellence. Melanoma: assessment and management. NICE guideline [NG14], 2015.

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado		Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

TECNOLOGÍA	NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA O ESTUDIO PRIMARIO	CALIDAD EVIDENCIA
INF α -2b	An updated analysis of 4 randomized ECOG trials of high-dose interferon in the adjuvant treatment of melanoma	<ul style="list-style-type: none"> Se publicó la revisión sistemática de la actualización de los ensayos pivotaes E1684, E1690, E1694 y E2696 de INFα adyuvante en pacientes con melanoma cutáneo estadio IIB-III operados, incluyendo casi 2000 pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con INF-α. La SLP con INFα a altas dosis fue superior en comparación con la observación en el ensayo E1684 (HR 0.73, IC 95%, 0.56-0.97, p = 0.028) mientras que en el ensayo E1690 no hubo diferencia (HR 0.82, IC 95%, 0.64-1.05, p = 0.12). Se encontró beneficio en SLP en los estudios E1684 y E1690 tratados con INFα a altas dosis comparados con pacientes que fueron sólo observados (HR 0.78, IC 95%, 0.64-0.94, p = 0.008). Se realizó un análisis de sobrevida específico de melanoma que incluyó a pacientes del estudio E1694, E1690 y E2696. No se encontró beneficio en los ensayos E1690 y E2696. Sin embargo, si se reportó beneficio estadísticamente significativo en el ensayo E1694 (HR 0.79, IC 95%, 0.63-0.98, p = 0.035). 	Alto
	Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. J	<ul style="list-style-type: none"> Revisión sistemática y metaanálisis que examina el efecto del IFNa sobre la SLP y SG en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo de alto riesgo. La revisión sistemática enrolando a 8122 pacientes con estadio II (27.5%) y III (70.1%) con factores de alto riesgo operados radicalmente, de los cuales 4362 	Alto

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado		Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01
Natl Cancer Inst.	<ul style="list-style-type: none"> (53.7%) pacientes recibieron IFN-a adyuvante. El tratamiento con IFN-a en la SLP y encontró beneficio con IFN-a (HR = 0.82, IC 95%, 0.77-0.87; p <0.001). Se encontró una ventaja en SG en los pacientes que recibieron IFNa, reduciendo significativamente el riesgo de muerte (HR = 0,89; IC 95%, 0.83-0.96; p = 0.002). Los autores concluyen que el tratamiento adyuvante con IFN-a mostró mejoría en SLP y SG frente a la observación en pacientes con melanoma operado de alto riesgo. 		
Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev.	<ul style="list-style-type: none"> Metaanálisis que tuvo como objetivo de evaluar la SLP y SG del IFNa en el tratamiento adyuvante de 10499 pacientes enrolados con melanoma cutáneo de alto riesgo. El interferón adyuvante se asoció con una mejora de la SLP (HR = 0.83; IC 95%, 0.78-0.87, p <0.00001) y la SG (HR = 0.91, IC 95%, 0.85-0.97, p = 0.003). Los resultados de este metaanálisis apoyan la eficacia terapéutica del interferón alfa adyuvante para el tratamiento de personas con melanoma cutáneo de alto riesgo (estadio II-III). 	Alto	

- Yana G. Najjar²⁴ publicó la actualización de los ensayos pivotaes E1684, E1690, E1694 y E2696 de INF- α adyuvante en pacientes con melanoma cutáneo operado. La publicación incluyó a casi 2000 pacientes y estableció el tratamiento con INF- α como el estándar de terapia adyuvante para pacientes

²⁴ Najjar YG, Puligandla M, Lee SJ, Kirkwood JM. An updated analysis of 4 randomized ECOG trials of high-dose interferon in the adjuvant treatment of melanoma. Cancer. 2019 Sep 1;125(17):3013-3024. doi: 10.1002/cncr.32162. Epub 2019 May 8. PMID: 31067358; PMCID: PMC7428054.

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado	Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

con melanoma de alto riesgo reseado.

Los pacientes con melanoma estadio IIB y III según la 6ta edición de la AJCC. Los pacientes enrolados en el ensayo E2969 pudieron presentar metástasis subcutánea in tránsito, o extensión extracapsular. Todos los pacientes se les realizó una escisión amplia con márgenes adecuados con resección ganglionar completa en el ensayo E1690. Todos presentaron un ECOG 0-1, con adecuada función laboratorial hematológica y orgánica. La edad media de los pacientes fue 49 años, la mayoría fue de sexo masculino (63%), raza caucásica (98%), ECOG 0 (83%). La mayoría de tumores fue T4 (37%), N1 (29%), profundidad mayor/igual de 3 mm (45%) y ulcerados (31%). Una pequeña cantidad de pacientes presentaron metástasis satélite (2%). Luego de una media de seguimiento de 17.9 años para el estudio E1684, 12.2 años para el estudio E1690, 16 años para el estudio E1694 y 16.5 años para el estudio E2696 se analizaron los resultados.

La SLP con INF- α a altas dosis se mantuvo superior a la obtenida con la observación en el ensayo E1684 (HR 0.73, IC 95%, 0.56-0.97, $p = 0.028$) mientras que en el ensayo E1690 no se mantuvo superior (HR 0.82, IC 95%, 0.64-1.05, $p = 0.12$). Tampoco hubo beneficio en SLP en los pacientes del ensayo E296. Se encontró beneficio estadísticamente significativo en SLP en un análisis de 361 pacientes de los ensayos E1684 y E1690 tratados con INF- α a altas dosis comparados con 352 pacientes que fueron observados con un seguimiento de 13.3 años (HR 0.78, IC 95%, 0.64-0.94, $p = 0.008$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en SG con INF- α a altas dosis en ninguno de los ensayos pivotaes estudiados. Se realizó además un análisis de sobrevida específico de melanoma que incluyó a 703 pacientes del estudio E1694, 400 pacientes del estudio E1690 y 88 pacientes del estudio E2696. Se determinó que los pacientes que recibieron INF- α adyuvante no presentaron beneficio estadísticamente significativo en los ensayos E1690 y E2696. Sin embargo, se encontró beneficio estadísticamente significativo en el ensayo E1694 (HR 0.79, IC 95%, 0.63-0.98, $p = 0.035$).

- Simone Mocellin²⁵ publicó una revisión sistemática y un metaanálisis para examinar el efecto del IFN-a sobre la SLP y SG en pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo de alto riesgo. La revisión sistemática se realizó mediante una búsqueda en medline, embase, base de datos de cancerlit, cochrane, ISI web of science y ASCO. Se utilizó los datos de tiempos transcurridos hasta el evento, a partir de los cuales se estimaron los cocientes de riesgo (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% de SLP y la SG.

El metaanálisis incluyó 14 ensayos aleatorios publicados entre 1990 y 2008, e involucró a 8122 pacientes con estadio II (27.5%) y III (70.1%) con factores de alto riesgo operados radicalmente, de los cuales 4362 (53.7%) pacientes recibieron IFN-a. Los pacientes recibieron IFN-a 20 MU/m² IM c/ 3 semanas por 4 meses, 20 MU/m² IM c/5 semanas y luego 10 MU/m² IM c/3 semanas por 12 meses, 3 MU SC c/ 3 semanas durante 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24

²⁵ Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2010 Apr 7;102(7):493-501. doi: 10.1093/jnci/djq009. Epub 2010 Feb 23. PMID: 20179267.

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado	Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

meses y 36 meses.

El presente metaanálisis incluyó 14 ensayos clínicos que evaluaron el impacto del tratamiento con IFN-a en la SLP y encontró beneficio estadísticamente significativo con IFN-a (HR = 0.82, IC 95%, 0.77-0.87; $p < 0.001$). Teniendo en cuenta los resultados de cada uno de los ensayos aleatorios, 10 de las 17 comparaciones ($n = 5046$) encontraron una ventaja estadísticamente significativa en el grupo de IFN-a sobre el grupo de comparación. No hubo heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios ($p = 0,19$, $I^2 = 24\%$). Se observaron resultados casi idénticos al sustituir los datos de los informes originales por los descritos en los informes actualizados (HR = 0.83, IC 95%, 0.78-0.88; $p < 0.001$). La ausencia de un estudio "dominante" que impulse los resultados del metaanálisis se demostró mediante el procedimiento "dejar uno fuera" que generó estimaciones de la razón de riesgo general (rango = 0.81-0.83) muy similares a las obtenidas con todas las comparaciones ($P < 0.001$). Originalmente, se usó la data de 12 de 14 ensayos randomizados que evaluaron el impacto del IFN-a en SG. 4 de las 14 comparaciones ($n = 2110$) encontraron una ventaja en SG, reduciendo significativamente el riesgo de muerte en los pacientes asignados al grupo de IFN-a (HR = 0,89; IC 95%, 0.83-0.96; $p = 0.002$). No se observó heterogeneidad entre estudios estadísticamente significativas ($P = 27$; $I^2 = 17,8\%$). Los autores concluyen que los pacientes con melanoma cutáneo de alto riesgo, el tratamiento adyuvante con IFN-a mostraron una mejoría estadísticamente significativa tanto en la SLP como en la SG frente a la observación.

- Simone Mocellin²⁶ reconoce al interferón alfa como un fármaco aprobado para el tratamiento adyuvante del melanoma cutáneo de alto riesgo, pero sin ser considerado un tratamiento estándar aún. El objetivo de los autores fue evaluar la SLP y la SG del IFN-a en el tratamiento adyuvante para los pacientes con melanoma cutáneo de alto riesgo. Se realizó una búsqueda en la base de datos Grupo Cochrane de Piel, CENTRAL en Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, AMED y LILACS. También se realizó una búsqueda en la base de datos de ensayos y en las actas de la reunión anual de ASCO.

Se incluyeron solo ensayos controlados aleatorios que compararon el interferón alfa con observación (o cualquier otro tratamiento) en adyuvancia de pacientes con melanoma cutáneo de alto riesgo (compromiso ganglionar linfático regional) sometidos a disección radical de los ganglios linfáticos o pacientes sin enfermedad ganglionar con grosor tumoral mayor de 1 mm. 18 ensayos aleatorizados que enrolaron 10499 pacientes, entre 1995 hasta 2011, fueron incluidos en el metaanálisis y midieron la eficacia terapéutica del interferón en términos de SLP (17 ensayos) y SG (15 ensayos). El IFN-a se administró a dosis alta (20 MU/m²), dosis intermedia (10 MU/m²) y dosis baja (1-3 MU/m²); administrado por vía subcutánea, intramuscular y endovenosa. El tiempo de tratamiento duró entre 4 meses a 5 años.

Todos los pacientes fueron operados con una cirugía radical. El 33.9% es estadio III, 58.3% es estadio II-III y 7.8% estadio II. De los 18 ensayos

²⁶ Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 18;(6):CD008955. doi: 10.1002/14651858.CD008955.pub2. PMID: 23775773.

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado	Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

incluidos, en 16 ensayos el IFN-a fue comparado con observación; mientras que en los 2 restantes el IFN-a se comparó con la vacuna antimelanoma GMK. El interferón adyuvante se asoció con una mejora de la SLP (HR = 0.83; IC 95%, 0.78-0.87, $p < 0.00001$) y la SG (HR = 0.91, IC 95%, 0.85-0.97, $p = 0.003$). No detectamos heterogeneidad significativa entre los estudios (SLP: estadística $I^2 = 16\%$, valor de P de la prueba Q = 0.27; SG: estadística $I^2 = 6\%$; valor de P de la prueba Q = 0.8). La tasa de SG a los 5 años de los pacientes con melanoma estadio II-III fue del 60%. El análisis de subgrupos no respondió la pregunta de si alguna característica del tratamiento (dosis o duración) podrían tener un impacto en la eficacia del interferón o si alguna característica de los pacientes podría beneficiarse más con la adyuvancia con interferón. Se observó reacciones adversas, hasta el 8% presentó fiebre y el 23% presentó fatiga grado 3-4. Aunque afectó la calidad de vida, la toxicidad desapareció tras la interrupción del tratamiento.

Los resultados de este metaanálisis apoyan la eficacia terapéutica del interferón alfa adyuvante para el tratamiento de personas con melanoma cutáneo de alto riesgo (estadio II-III del AJCC TNM) en términos de supervivencia libre de enfermedad y, aunque para en menor medida, supervivencia global. El interferón también es válido como tratamiento de referencia en ECA que investigan nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento adyuvante de esta población participante. Se requiere más investigación para seleccionar a las personas que tienen más probabilidades de beneficiarse de este tratamiento.

- T Petrella²⁷ y su grupo de investigación publico una revisión sistemática incluyendo siete ensayos controlados aleatorios y dos metaanálisis que evaluaron el uso diferentes dosis de interferón alfa como adyuvancia en pacientes con melanoma operado con riesgo de recurrencia. Al igual que la evidencia encontrada, el uso de interferón adyuvante alcanza un beneficio estadísticamente significativo en tiempo libre de enfermedad (HR 0.77; IC del 95%: 0.65-0.92; $p = 0.004$). Sin embargo, no hubo un beneficio estadístico en sobrevida global (HR 0.93; IC del 95%: 0.78-1.12; $p = 0.45$).
- Peter Mohr²⁸ reportó los resultados de una revisión retrospectivo multinacional llevada a cabo en América del Norte, América y Europa. Este reporte incluyó a pacientes con melanoma en estadio III operado (los pacientes con melanoma estadio I y II con recurrencia ganglionar reseccable) entre los años 2011-2016 con un tiempo de seguimiento mayor de 24 meses. 251 de los pacientes (66%) fueron observados estrictamente en el tiempo mientras que 129 pacientes (34%) recibieron terapia adyuvante (121 pacientes recibieron terapia adyuvante

²⁷ Petrella T, Verma S, Spithoff K, Quirt I, McCready D; Melanoma Disease Site Group. Adjuvant interferon therapy for patients at high risk for recurrent melanoma: an updated systematic review and practice guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2012 Aug;24(6):413-23. doi: 10.1016/j.clon.2011.12.002.

²⁸ Mohr P, Kiecker F, Soriano V, Dereure O, Mujika K, Saiag P, Utikal J, Koneru R, Robert C, Cuadros F, Chacón M, Villarroel RU, Najjar YG, Kottschade L, Couselo EM, Koruth R, Guérin A, Burne R, Ionescu-Iltu R, Perrinjaquet M, Zager JS. Adjuvant therapy versus watch-and-wait post-surgery for stage III melanoma: a multicountry retrospective chart review. Melanoma Manag. 2019 Oct 4;6(4):MMT33. doi: 10.2217/mmt-2019-0015. PMID: 31871622; PMCID: PMC6923782.

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado	Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

con IFN α 2b o pegilado y 8 recibieron otras terapias adyuvantes).

La cantidad de pacientes con estadio III fue mayor en el grupo de pacientes que recibió adyuvancia en comparación del grupo de pacientes que solo fue vigilado durante el tiempo (47.3% versus 33.5%). El porcentaje de pacientes con estadio IIIA fue mayor en el grupo de pacientes que recibió adyuvancia (42.6% vs 36.3%) mientras que los pacientes con estadio IIIC fue superior en los pacientes que fueron observados (19.9% vs 12.4%). El grupo de pacientes con compromiso ganglionar fue similar en ambos grupos (97.7% y 100%). El 43.4% y 35.5% de los pacientes presentaron ulceración tumoral/mitosis $\geq 1/\text{mm}^2$, mientras que el 32.6% y el 27.9% presentaron espesor tumoral mayor del 4.0 mm. El 72.3% de los pacientes que recibieron adyuvancia presentaron mutación del BRAF V600E mientras que el 83.1% de los pacientes que fueron observados presentaron esta mutación. Una menor cantidad de pacientes tuvieron mutaciones del V600K, V600R, V600K y V600E y no específicas en ambos grupos.

El 44% de los pacientes presentaron recurrencia de enfermedad a los 3.3 años de seguimiento (adyuvancia = 33% [43/129] en 4.1 años y observación = 50% [125/251] en 3.1 años). El riesgo de recurrencia fue mas alto en pacientes con melanoma estadio IIIC (70%). Los pacientes con estadio IIIA o IIIB tuvieron un riesgo de recurrencia similar (39% en estadio IIIA y IIIB). Los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante tuvieron un tiempo de SLP más prolongado que los que sólo fueron observados (HR ajustado = 0.63, IC 95%, 0.44–0.90, $p < 0.05$). Luego de 3 años de seguimiento, el 68.7% de pacientes en el grupo de pacientes con adyuvancia estaban vivos y libres de enfermedad, mientras que solamente el 52% de pacientes en el grupo de pacientes que no recibió adyuvancia se mantuvo libre de enfermedad. Los resultados en SLP fueron comparados en los pacientes que recibieron IFN α 2b adyuvante y los que no recibieron adyuvancia obteniendo un HR = 0.57 (IC 95%, 0.39–0.84; $p < 0.01$). No hubo diferencia estadística en la SG entre ambos grupos de pacientes, luego de 3 años de seguimiento, el 87.5% de pacientes del grupo que recibió adyuvancia y el 81.2% de pacientes que fueron observados se mantuvieron vivos (HR = 0.79, IC 95%, 0.47–1.31; $p = 0.36$).

d. **Análisis de data local**

Se solicitó los datos de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo que hayan recibido tratamiento con interferón alfa en INEN. Se construyó la base de datos en Excel e incorporaron las variables de sexo, edad, paciente SIS o no SIS, diagnóstico acral, estadio clínico, si completó o no el tratamiento, necesitó o no descanso terapéutico, RAMS I-II, RAMS III-IV, fecha de recaída y muerte.

Dos médicos del equipo de UFETS-INEN revisaron las historias clínicas de los pacientes para completar la base de datos con las historias clínicas seleccionadas. Se recurrió a información almacenada en las historias clínicas virtuales de la institución. Además, para obtener data adicional sobre defunciones se incluyó información extraída de RENIEC con el apoyo de la oficina de epidemiología. Se analizó la data en el programada estadístico Stata versión 16.

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado		Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Según data brindada por epidemiología durante los últimos 05 años en INEN se han reportado entre 150 a 200 casos anuales de melanoma cutáneo de los cuales la mayoría son detectados en estadios III y IV. La data analizada como parte de la ETS reportó a pacientes del periodo 2016-2020 los cuales tuvieron diagnóstico de melanoma cutáneo y recibieron interferón alfa.

Se incluyó en el análisis a 48 pacientes. Veintidós fueron de sexo masculino (54%). Con respecto al periodo la mayoría pertenecieron al año 2016 (52%), en el año 2017 fueron 9 (19%), en el año 2018 (10%), en el año 2019 (13%), y en el año 2020 (6%). El 98% (46) fueron pacientes asegurados en el SIS. El 88% (42) tuvo melanoma acral. El 70% 34) se encontraba en estadio clínico III y el 30% (14) fue diagnosticado en estadio clínico II. El 52% (25) no llegó a completar el tratamiento. El 30% (14) necesitó de descanso terapéutico. Con respecto a los RAMS se encontró que el 60% presentó RAMS I-II y el 30% tuvo RAMS III-IV. Finalmente, la menor edad fue de 18 años y la mayor edad fue de 83 años con una media de 58 años. (Ver fig 01)

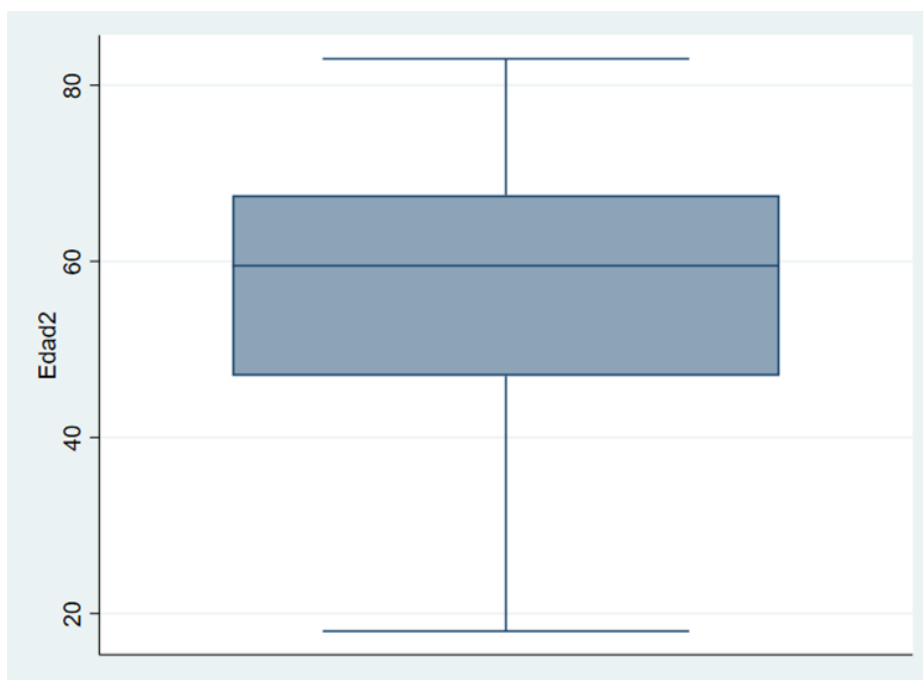


Figura 01: Gráfico de cajas de la edad de los pacientes.

Se encontró que la mediana de la sobrevida global de los pacientes fue de 774 días (2.12 años). En el caso de la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 117.5 días (0.32 años).

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado	Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

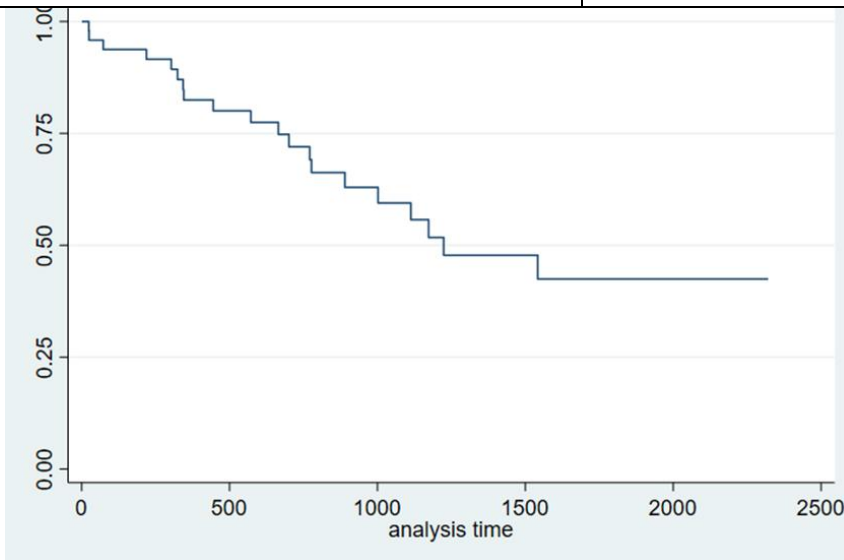


Figura 02: Estimación de sobrevida global de la muestra mediante un análisis de Kaplan-Meier.

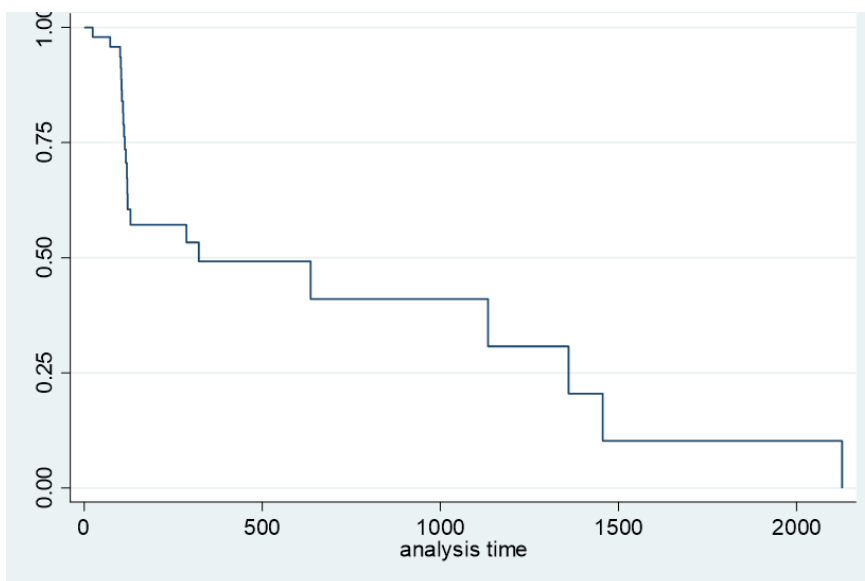


Figura 03: Estimación de sobrevida libre de progresión de la muestra mediante un análisis de Kaplan-Meier.

Los resultados mostrados presentan algunas diferencias con el estudio de Kidwood y col el cual fue un ensayo clínico aleatorizado que tuvo como propósito evaluar la actividad antitumoral del interferón alfa-2b en la terapia adyuvante posterior a la cirugía de melanoma metastásico regional. A diferencia de los resultados mostrados en nuestro análisis, en el estudio de Kidwood se incluyó una mayor cantidad de participantes y el seguimiento pudo realizarse hasta por más de 06 años. En el caso de este estudio también se encontró una cantidad de eventos adversos grado I-II similar a la de nosotros; sin embargo, mayor cantidad de eventos adversos grado III-IV (El estudio mostró 67% de todos los pacientes con eventos adversos grado III), aunque

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado	Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

estos resultados podrían resultar favorables para la institución también podrían corresponder a un subregistro en las historias clínicas.

Con respecto al análisis de sobrevida libre de progresión se encontró una mediana de 1.72 años (95% Intervalo de Confianza [IC], 1.07 a 2.88) y en el análisis de sobrevida global se encontró una mediana de 2.78 años (95% IC, 1.83 a 4.03). Se observa que la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión son inferiores al estudio de Kirkwood (En el caso de sobrevida global y sobrevida libre de progresión hubo una diferencia de 0.66 años y 1.04 respectivamente inferior comparado con el estudio de Kirkwood). Ello podría explicarse por diferentes motivos dentro de los cuales se pueden mencionar: Al ser un ensayo clínico aleatorizado los datos encontrados en el estudio obedecen a pacientes que han estado monitorizados periódicamente lo cual puede llevar a mejores desenlaces; la cantidad de eventos adversos son superiores en nuestro análisis lo cual podría haber llevado a abandono del tratamiento y a recaída, estos dos últimos aspectos pueden tener impacto en el análisis de la sobrevida global y de la sobrevida libre de progresión; otro aspecto importante es que como se reportó durante la reunión de panel existe la posibilidad de que los pacientes sean de diferentes regiones del país lo cual puede contribuir a la pérdida del seguimiento, abandono del tratamiento o no contar con los medios suficientes para seguir con las terapias debido al periodo de tiempo de la terapia adyuvante.

Concluimos que: 1) Se realizó un análisis de 48 pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo y que recibieron tratamiento adyuvante con interferón alfa, 2) Se encontró que el mayor porcentaje fueron mujeres, más del 50% correspondieron al año 2016, más del 95% fueron pacientes SIS, el 42% eran pacientes con diagnóstico de melanoma acral, el 70% fueron pacientes tratados tuvieron grado III, El 52% no completó el tratamiento, el 30% necesitó de descanso terapéutico, el 60% tuvo RAMS I-II y el 30% tuvo RAMS-III-IV, el 52% tuvo recaída. 3) Comparando los resultados con el estudio de Kidwood se evidencian diferencias tanto en las características de la población estudiada y en los análisis de sobrevida global y sobrevida libre de progresión. Con respecto a la diferencia absoluta de sobrevida global y sobrevida libre de progresión de encontró que fue de 0.66 años y 1.04 años inferior al estudio de Kidwood, respectivamente.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

El Interferón alfa está disponible en el Perú en su presentación de inyectable con una dosis de 9000000, a través del distribuidor de LABORATORIOS AC FARMA SAC.

VIII. RESUMEN DE EVALUACIÓN DE COSTOS

El precio de cada ampolla inyectable de Interferón alfa es de 35 soles. En un paciente promedio se requiere aproximadamente 348 ampollas para todo su tratamiento. En cada paciente, el costo del tratamiento de inducción con Interferón alfa con duración de un mes es de aproximadamente 2800 soles. El costo que corresponde al tratamiento de mantenimiento con duración de 48 semanas es de aproximadamente 10 080 soles. Finalmente, el costo total de tratamiento adyuvante con interferón alfa es de aproximadamente 12 880 soles por cada paciente.

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado		Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021 Versión: V.01

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. Agencias reguladoras

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA	EMA
Interferón alfa	<ul style="list-style-type: none"> El tratamiento adyuvante con interferón alfa en los pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo estadio II de alto riesgo y III está aprobado por la FDA. 	<ul style="list-style-type: none"> El tratamiento adyuvante con interferón alfa está aprobado por la EMA en la adyuvancia de pacientes con melanoma cutáneo de alto riesgo operado.

X. DISCUSIÓN

La incidencia de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo ha aumentado en las últimas décadas. Si bien el tratamiento de elección en los estadios II y III es la cirugía, la cantidad de pacientes que presenta recurrencia de enfermedad es considerable. El tratamiento complementario con interferón alfa se estableció como terapia adyuvante en esta población de pacientes y ha sido utilizado desde hace décadas. Si bien los estudios pivotaes encontraron un beneficio claro en la sobrevida libre de progresión de enfermedad, no se alcanzó beneficio significativo en sobrevida global, siendo este el objetivo verdadero de todo estudio que evalúa un fármaco en adyuvancia. Algo a remarcar es la toxicidad del interferón; en los estudios pivotaes casi la mitad de los pacientes presentaron eventos adversos grado III-IV, especialmente granulocitopenia, hepatotoxicidad y fatiga.

El seguimiento a más de 10 años de los estudios pivotaes confirmaron la mejora del tiempo libre de progresión, sin embargo, solamente uno de los estudios presentó beneficio estadísticamente significativo en sobrevida global. Los subsecuentes metaanálisis y revisiones sistemáticas encontraron beneficio estadístico en sobrevida libre de progresión y si bien la mejora en este escenario es innegable, el beneficio en sobrevida global es modesto. Si bien los metaanálisis reportados por Mocellin demostraron que la adyuvancia con interferón disminuyó la mortalidad en el melanoma cutáneo operado, los HR encontrados fueron 0.89 (0.83-0.96) y 0.91(0.85-0.97). Los reportes mencionados tampoco determinan si alguna característica clínico-patológica se encuentra más beneficiada con el interferón. La revisión sistemática realizada por Peter Mohr, no encontró beneficio en sobrevida global con el uso de interferón adyuvante.

Revisión Rápida N° 011-2021. Interferón alfa en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma cutáneo operado	Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

En los últimos años, el melanoma ha sido reconocido como una enfermedad inmunogénica y múltiples ensayos han demostrado que agentes como pembrolizumab, nivolumab o ipilimumab funcionan como tratamiento en primera línea de terapia, así como en adyuvancia. El estudio EORTC-18071 fue uno de los primeros estudios donde se evalúa inmunoterapia en el escenario adyuvante, evaluando ipilimumab versus placebo, y encontrando un beneficio estadísticamente significativo en tiempo libre de progresión en los pacientes con melanoma EC IIIA, IIIB y IIIC operados (HR 0.75, IC 95%, 0.64-0.90, $p=0.013$). Posteriormente el estudio CHECKMATE-238 y estudio KEYNOTE-054 reportaron resultados positivos estadísticamente significativos en tiempo libre de enfermedad con nivolumab (HR 0.65, IC 0.51-0.83, $p<0.001$) y pembrolizumab (HR 0.57, IC 95%, 0.43-0.74, $p<0.001$), respectivamente. Estos agentes son por lo general, bien tolerados y presenta una toxicidad manejable. Si bien no existen estudios randomizados prospectivos que comparen estos agentes con el interferón alfa, la inmunoterapia ofrece HR más favorables y una toxicidad menor, por lo cual ha ganado terreno en el tratamiento adyuvante en los pacientes con melanoma cutáneo operado estadio III. Es racional y coherente utilizar estos nuevos agentes por encima del interferón en este tipo de pacientes, tal como lo sugieren algunas guías internacionales, la aplicación del interferón podría utilizarse en pacientes con estadio II de alto riesgo o en aquellos que no tengan acceso a inmunoterapia

Se discutió los resultados obtenidos en la reunión de la unidad de tecnología sanitaria y el departamento de medicina oncológica, indicándose que el beneficio del interferón alfa en tiempo libre de progresión es claro, sin embargo, el beneficio en sobrevida es incierto. Además, la evidencia revisada señala también que un buen porcentaje de pacientes presenta toxicidad. En vista a lo expuesto se sugiere que el tratamiento con interferón alfa se indique como opción de tratamiento adyuvante en pacientes con melanoma operado estadio IIC ulcerado, donde el uso de inmunoterapia aún no está indicado o en pacientes que no tengan acceso a inmunoterapia.

XI. CONCLUSIONES

- 1) La aplicación de IFN α adyuvante en melanoma maligno cutáneo operado estadio II y III mejora el tiempo libre de progresión de forma estadísticamente significativa en múltiples ensayos clínicos prospectivos y metaanálisis.
- 2) En la literatura revisada, el beneficio de la aplicación de IFN α tiene resultados discordantes en sobrevida global, por lo cual no se puede definir un beneficio claro en sobrevida.
- 3) El uso de IFN α adyuvante genera toxicidad grado III-IV importante en un gran porcentaje de pacientes, lo cual limita su uso en la práctica clínica.
- 4) En el análisis de datos de la población de pacientes con diagnóstico de melanoma operado del INEN, la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 1.72 años y la mediana de sobrevida global fue 2.78 años. El 60% de la población tuvo RAMS I-II y el 30% tuvo RAMS-III-IV.
- 5) En la actualidad el IFN α podría utilizarse como tratamiento adyuvante en pacientes con estadio II C ulcerado o en aquellos pacientes con estadio III que no tengan acceso a inmunoterapia.