



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 005-DETS-IETSI-2023 EFICACIA Y SEGURIDAD DE FENTERMINA/TOPIRAMATO EN PACIENTES ADULTOS CON OBESIDAD QUE PERSISTEN SIN PÉRDIDA DE PESO LUEGO DE TERAPIA NUTRICIONAL Y ACTIVIDAD FÍSICA A SEIS MESES



Documento elaborado según Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en
Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD



Febrero, 2023



EQUIPO REDACTOR

1. Alejandro Hector Huapaya Cabrera – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
2. Miguel Ángel Guevara Cruz – sub gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
3. Ruben Arturo Aguirre Ipenza – director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación – IETSI – EsSalud.
4. Juan Rodrigo Vargas Fernández - equipo técnico, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación – IETSI – EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud.



CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de fentermina/topiramato en pacientes adultos con obesidad que persisten sin pérdida de peso luego de terapia nutricional y actividad física a seis meses. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 005-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de fentermina/topiramato en pacientes adultos con obesidad que persisten sin pérdida de peso luego de terapia nutricional y actividad física a seis meses.

Mediante la Nota N° 136-GHNERM-GRPR-EsSalud-2021, la Dra. Laurie Marcilla Truyenque, médico especialista en endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico fentermina/topiramato no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO inicial, se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista en endocrinología, Dra. Laurie Marcilla Truyenque, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con IMC ≥ 30 kg/m ² sin pérdida de peso con terapia nutricional y actividad física a 6 meses (en caso de imposibilidad de actividad física, solo se requiere no haber respondido a la terapia nutricional).
Intervención	Terapia nutricional y actividad física (en caso de imposibilidad de actividad física, solo se requiere la terapia nutricional) + fentermina /topiramato
Comparador	Terapia estándar* + placebo
Desenlace	Medidas antropométricas (pérdida de peso de al menos 5 % en los primeros 6 meses) Eventos adversos Calidad de vida Mortalidad

* Tratamiento con terapia nutricional y/o actividad física según la condición del paciente

II. ASPECTOS GENERALES

La obesidad es definida como una acumulación excesiva de grasa que puede perjudicar la salud de niños y adultos y se diagnóstica operacionalmente con un índice de masa

corporal (IMC) igual o superior a 30 (MacMahon et al. 2009). La obesidad es una enfermedad crónica que aumenta el riesgo de complicaciones a largo plazo, genera un deterioro de la calidad de vida y disminuye la esperanza de vida (Blüher 2019). La prevalencia de este trastorno ha aumentado en los últimos 40 años con variaciones entre países (de 3.8 % en Japón a 38.2 % en Estados Unidos) (MP et al. 2018). En el Perú, la prevalencia de obesidad ha aumentado de 8.5 % en 1975 a 18.5 % en 2013, y a 24.6 % en 2020 (INEI 2020). La obesidad mórbida se presenta con mayor frecuencia en las mujeres (1.3 %) que en los varones (0.4 %) (Pajuelo Ramírez et al. 2019).

La obesidad es considerada como un factor de riesgo para desarrollar enfermedades metabólicas, cardiovasculares, musculoesqueléticas, Alzheimer, depresión y algunos tipos de cáncer (Blüher 2019). Estas condiciones han generado que las muertes globales y los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) debido a la obesidad se dupliquen entre 1990 y 2017 en hombres (de 1.0 a 2.3 millones de muertes, y de 31.9 a 77.0 millones de AVAD) y mujeres (de 1.2 a 2.4 millones de muertes, y de 33.1 a 70.7 millones de AVAD) (Dai et al. 2020). En este sentido, reducir la carga de enfermedad y disminuir la prevalencia de la obesidad son prioridades sanitarias para la Organización Mundial de la Salud (WHO 2016).

La obesidad es causada por una interacción de factores genéticos, metabólicos, conductuales y ambientales, donde la causa más proximal es un desequilibrio energético entre el consumo excesivo de calorías y un bajo gasto energético (Lin y Li 2021). Las principales recomendaciones sanitarias se basan en este desequilibrio energético, donde las intervenciones de estilo de vida, la dieta y la actividad física son las piedras angulares del control de peso (Blüher 2019; Jensen et al. 2014). Sin embargo, en ocasiones, la pérdida de peso obtenida solo con modificaciones del estilo de vida puede ser limitada y difícil de mantener a largo plazo. Una estrategia propuesta para mejorar la adherencia a las intervenciones de estilo de vida es la farmacoterapia. Esta estrategia podría ser añadida cuando existen antecedentes de fracaso de una pérdida de peso o cuando se mantiene un IMC ≥ 27 kg/m² con una o más comorbilidades o un IMC >30 kg/m² con o sin efectos metabólicos asociados (Apovian et al. 2015).

Dentro de las opciones farmacológicas propuestas para el manejo de la obesidad se encuentra la combinación de fentermina/topiramato de liberación prolongada. La fentermina es una amina simpaticomimética anorexígena que estimula el sistema nervioso central mediante la liberación de adrenalina y noradrenalina, y en menor medida, la liberación de dopamina (Smith, Meyer, y Trinkley 2013; Cosentino, Conrad, y Uwaifo 2013). El topiramato es un anticonvulsivante que suprime el apetito y promueve la sensación de saciedad (Catoira et al. 2014; Coulter, Rebello, y Greenway 2018). La combinación de ambos medicamentos está disponible como tabletas en diferentes presentaciones (3.75 mg/23 mg, 7.5 mg/46 mg y 15 mg/92 mg) (Lonneman, Rey, y McKee 2013).



La combinación de fentermina/topiramato ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en el año 2012 como tratamiento farmacológico de la obesidad, cuya indicación se basa en el uso de este medicamento junto con una dieta baja en calorías y actividad física en personas con IMC superior a 30 kg/m² o en aquellos con IMC superior a 27 con al menos una comorbilidad relacionada con la obesidad (Food and Drug Administration 2012).

Por otra parte, la EMA, luego de la valoración de los estudios CONQUER, EQUIP y SEQUEL, rechazó la autorización de comercialización de fentermina/topiramato en el 2012 y en el 2013 (este último, luego de un pedido de reconsideración). Este rechazo se debió a las dudas sobre los efectos a largo plazo en el corazón y los vasos sanguíneos, particularmente por el uso de la fentermina, la cual, aumenta la frecuencia cardíaca. Asimismo, los eventos psiquiátricos (depresión y ansiedad) y cognitivos (pérdida de memoria y déficit de atención) relacionados al uso de topiramato fueron un motivo de preocupación para la EMA (European Medicines Agency 2013). Adicionalmente, el uso de topiramato en mujeres embarazadas tiene efectos teratógenos, y el comité de la EMA observó que, si se aprobaba el medicamento, había una alta probabilidad de que el medicamento no se utilice estrictamente para los pacientes previstos sino también en mujeres gestantes. A pesar de que el solicitante propuso medidas para disminuir este riesgo, el comité de la EMA consideró que estas medidas eran de difícil aplicación en la práctica. En este sentido, la EMA consideró que los beneficios del uso de fentermina/topiramato no superaban sus riesgos y rechazó la solicitud de autorización de comercialización (European Medicines Agency 2013).

En el Perú, la fentermina/topiramato cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de Istaril®, descrito en la Tabla 2 (DIGEMID 2021). Sin embargo, la fentermina/topiramato no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Tabla 2. Registro sanitario de fentermina/topiramato en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Laboratorio	Presentación	Costo unitario	Costo anual
Istaril®	EE04713	TECNOFARMA S.A.	Tableta de liberación prolongada de 3.75 mg/23 mg	S/ 8.13 (*)	S/ 2,967.45
Istaril®	EE04714	TECNOFARMA S.A.	Tableta de liberación prolongada de 7.5 mg/46 mg	S/ 8.13 (*)	S/ 2,967.45
Istaril®	EE04715	TECNOFARMA S.A.	Tableta de liberación prolongada de 15 mg/92 mg	S/ 8.13 (*)	S/ 2,967.45

(*) Obtenido del Observatorio de precios de DIGEMID

(<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>). Fecha de acceso: 08 de marzo de 2022.



En ese sentido, el objetivo del presente documento es evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la fentermina/topiramato frente a placebo en pacientes adultos con IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ sin pérdida de peso con terapia nutricional y actividad física a seis meses.

III. METODOLOGÍA

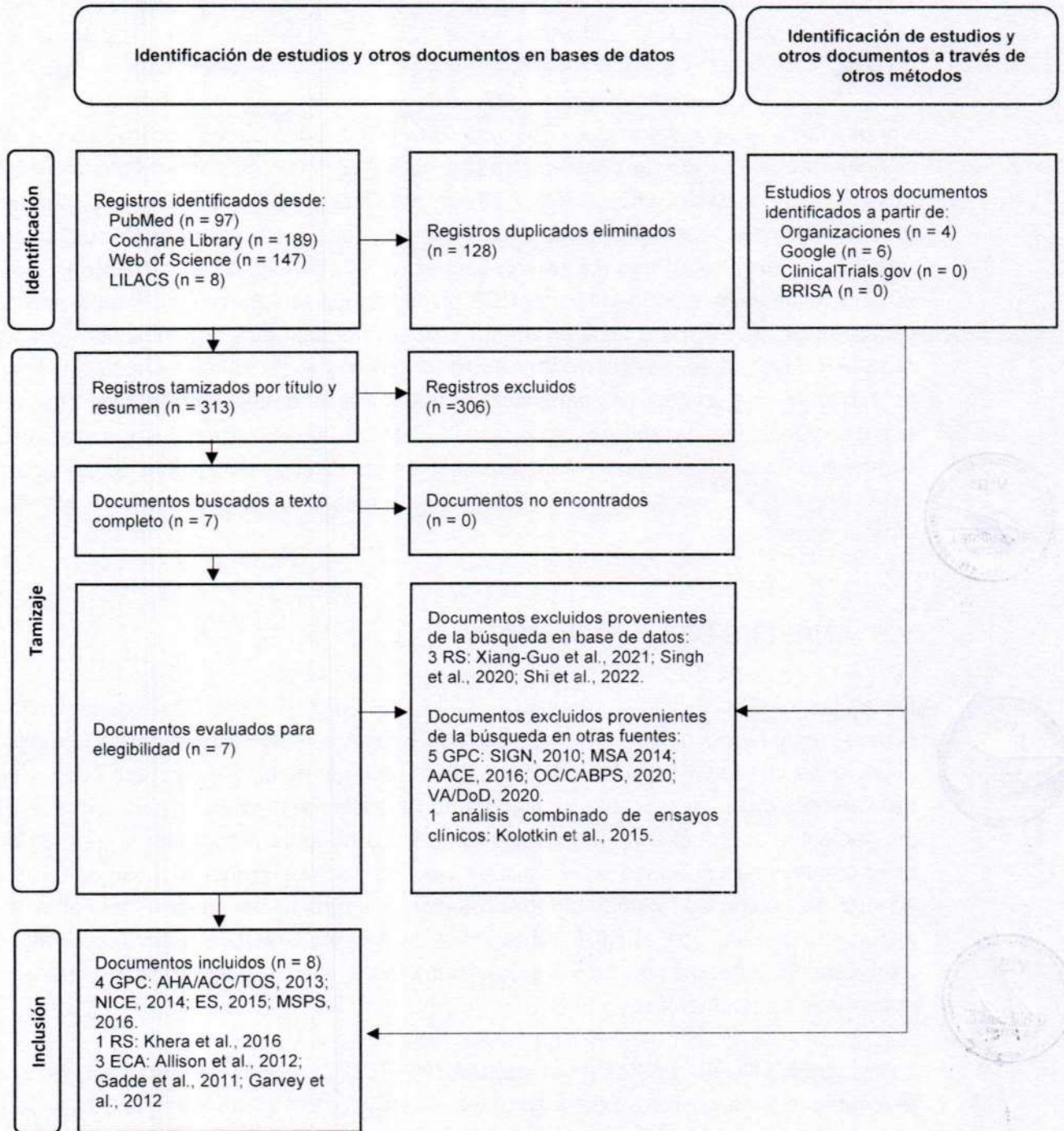
Se realizó una búsqueda sistemática, amplia y exhaustiva, en las bases de datos bibliográficas PubMed, The Cochrane Library y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud). Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de la información generada en las páginas web de grupos o instituciones que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como: el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in HealthCare (IQWiG), el Institute for Clinical and Economic Review (ICER) y en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y en las principales instituciones o sociedades especializadas en endocrinología: la American Association of Clinical Endocrinology, la Obesity Society, la Endocrine Society, y la European Association for the Study of Obesity. Además, se llevó a cabo una búsqueda manual en el motor de búsqueda Google utilizando los términos: "Obesity guidelines"; revisando en las diez primeras páginas de resultados, a fin de poder identificar otras publicaciones de relevancia que pudiesen haber sido omitidas por la estrategia de búsqueda o que no hayan sido publicadas en las bases de datos bibliográficas consideradas. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en *ClinicalTrials.gov* para identificar ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en curso o que no hayan sido publicados aún.

Se elaboraron estrategias de búsqueda en bases de datos bibliográficas y sitios web para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO. Las estrategias de búsqueda incluyeron términos relacionados con la intervención, población de interés y tipo de estudio. Se emplearon términos MeSH¹, así como, términos de lenguaje libre, junto con operadores booleanos para cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsqueda en PubMed, *The Cochrane Library*, *Web of Science* y LILACS junto con los resultados obtenidos y estudios seleccionados se encuentran en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material suplementario y en la Figura 1.

¹ Término MeSH: Es el acrónimo de Medical Subject Headings, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; AAACE: *American Association of Clinical Endocrinology*; ACC: *American College of Cardiology*; AHA: *American Heart Association*; CABPS: *Canadian Association of Bariatric Physicians and Surgeons*; ES: *Endocrine Society*; MSA: Ministerio de Salud - Argentina; MSPS: Ministerio de Salud y Protección Social - Colombia; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; OC: *Obesity Canada*; TOS: *The Obesity Society*; VA/DoD: *Department of Veterans Affairs and Department of Defense*. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica realizada hasta el 19 de septiembre del 2022, se identificaron: cuatro GPC (AHA/ACC/TOS, 2013; NICE, 2014; ES, 2015; MSPS, 2016) que emiten recomendaciones para el tratamiento de pacientes con obesidad y no han respondido a la terapia de cambios de estilos de vida. También se incluyó una RS (Khera et al., 2016) y tres ECA fase III (Allison et al., 2012; Gadde et al., 2011; Garvey et al., 2012).

Por otro lado, se excluyeron seis GPC: una (SIGN, 2010) porque fue publicada antes de la primera autorización de comercialización de fentermina/topiramato; y cuatro (MSA 2014; AACE, 2016; OC/CABPS, 2020; VA/DoD, 2020) porque no brindan recomendaciones específicas para la población objetivo del presente dictamen. Además, se excluyeron tres RS (Xiang-Guo et al., 2021; Singh et al., 2020; Shi et al., 2022) porque incluyeron los mismos ECA pivotaes que la RS incluida en el dictamen (Khera et al., 2016), pero tuvieron menor calidad metodológica según la herramienta AMSTAR. Finalmente, se excluyó un estudio (Kolotkin et al., 2015) que evaluó la calidad de vida mediante un análisis combinado de datos a nivel de paciente (*pooled analysis of patient level data*) de cuatro ECA de fase III. Este estudio se excluyó porque el análisis combinado no tomó en cuenta las diferencias en los diseños de estudio de los cuatro ECA. Por ello, los resultados de calidad de vida fueron analizados en cada estudio, individualmente.



V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

De las cuatro GPC incluidas, tres (NICE, 2014; ES, 2015; y MSPS 2016) recomiendan el tratamiento farmacológico para aquellos pacientes que no lograron la pérdida de peso objetivo. La cuarta GPC (AHA/ACC/TOS, 2013), aunque no brinda una recomendación propiamente dicha, sí presenta un flujograma de tratamiento en cual señala que, ante los pacientes con obesidad que no pierden peso o no logran mantener la pérdida de peso con las intervenciones en el estilo de vida, se podría considerar el uso de terapia adyuvantes, como el tratamiento farmacológico o la cirugía bariátrica. Finalmente, es importante señalar que el NICE, el MSPS y la AHA/ACC/TOS no mencionan algún medicamento en particular. La ES sí menciona la combinación fentermina/topiramato, entre otros medicamentos.

La evidencia utilizada por las guías de la AHA/ACC/TOS y el NICE para formular sus recomendaciones, no incluye estudios que evalúen la fentermina/topiramato. Así, la guía de la AHA/ACC/TOS señala que la indicación de terapia adyuvante (a la intervención en los estilos de vida) está basada en la opinión de expertos ya que el panel no realizó una revisión comprehensiva de la evidencia sobre el uso de la farmacoterapia para la pérdida de peso. De manera similar, la guía del NICE (publicada en el año 2014) no señala cuál fue la evidencia utilizada para brindar su recomendación (National Institute for Health and Care Excellence 2014). No obstante, la recomendación relevante para la presente evaluación fue brindada desde la versión del 2006 (muchos años antes de la



autorización de comercialización de la fentermina/topiramato). Por ello, no es posible afirmar que las recomendaciones formuladas por estas dos guías (AHA/ACC/TOS y NICE) hayan sido realizadas considerando la terapia con fentermina/topiramato. Esto sugiere que la principal evidencia que sustenta estas recomendaciones provendría de estudios que evaluaron otros medicamentos, diferentes a la combinación fentermina/topiramato; en consecuencia, la aplicación de estas recomendaciones debería realizarse con precaución.

La evidencia utilizada por las guías de la ES y el MSPS sí incluye estudios que evalúan la combinación fentermina/topiramato, pero tampoco brindan suficiente soporte para su uso. La evidencia utilizada por ambas GPC, sobre la eficacia y seguridad de la combinación fentermina/topiramato, consiste en los ECA CONQUER (Gadde et al. 2011), SEQUEL (Garvey et al. 2012) y EQUIP (Allison et al. 2012). La guía de la ES no se pronuncia sobre el nivel de evidencia de estos estudios; sin embargo, señala que la combinación fentermina/topiramato está asociada a un mayor riesgo de teratogénesis; y de incremento de la presión arterial. Esto afecta el perfil de seguridad del medicamento por el riesgo que representa para las mujeres en edad fértil y para los pacientes con patología cardiovascular (condición frecuente en los pacientes con obesidad). Por su parte, la guía del MSPS califica la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la combinación fentermina/topiramato como de calidad baja/muy baja; lo que no se condice con la calidad de evidencia moderada señalada para la recomendación de uso de la terapia farmacológica adyuvante. Esto nos muestra que las recomendaciones se habrían realizado pensando en medicamentos diferentes a la combinación fentermina/topiramato.

Respecto a la RS incluida en el dictamen (Khera et al. 2016), esta realizó un metaanálisis de cinco medicamentos indicados para la pérdida de peso (incluida fentermina/topiramato), donde incluyeron los estudios CONQUER y EQUIP. En el metaanálisis del estudio, se reporta un Odds Ratio (OR) meta-analítico de 9.10 (IC 95 %: 7.68 – 10.78) para una reducción de peso de al menos 5 %, un OR de 11.34 (IC 95 %: 9.10 – 14.13) para una reducción de al menos 10 % y un cambio promedio de peso de -8.8 kg (IC 95 %: -9.62 a -7.98) que muestran resultados a favor de fentermina/topiramato frente a placebo. En relación al desenlace de seguridad (descontinuación del tratamiento debido a eventos adversos), se reporta un OR meta-analítico de 2.32 (IC 95 %: 1.86 – 2.89), donde fentermina/topiramato tiene mayor riesgo de este desenlace comparado con placebo. Sin embargo, se debe evaluar cada estudio de manera individual para identificar las limitaciones de cada uno.

El estudio EQUIP fue un ECA de fase III, doble ciego, que comparó la eficacia y seguridad de dos dosis (3.75/23 mg y 15/92 mg) de una combinación de liberación prolongada de fentermina/topiramato, versus placebo para la pérdida de peso y mejoras metabólicas luego de 56 semanas de seguimiento (Allison et al. 2012). Cada una de las tres intervenciones estuvo acompañada de un programa estandarizado de estilo de vida (reducción de 500 calorías diarias en la ingesta dietética, un mejor consumo de agua y



un aumento de la actividad física). El análisis estadístico incluyó un análisis por intención a tratar (ITT, por sus siglas en inglés), un análisis por protocolo y un análisis por intención a tratar con imputación de los datos perdidos. Finalmente, el estudio evaluó a 2122 pacientes adultos sin comorbilidades metabólicas, cardiovasculares ni psiquiátricas con $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$. El 40 % de los pacientes discontinuó el tratamiento: 47.1 % (i.e. 242 participantes) en el grupo placebo, 39.0 % (i.e. 94 participantes) en el grupo fentermina/topiramato 3.75/23 mg, y 33.6 % (i.e. 172 participantes) en el grupo fentermina/topiramato 15/92 mg. La mayoría se debieron a la pérdida al seguimiento y eventos adversos.

Los resultados de eficacia del análisis por ITT muestran que, comparado con el placebo, el uso de la combinación fentermina/topiramato está asociado a una reducción estadísticamente significativa del peso. Así, la mayor reducción de peso se observó en el grupo fentermina/topiramato 15/92 mg (media = -10.92 kg; IC 95 %: -10.2 a -11.7), seguido del grupo fentermina/topiramato 3.75/23 mg (media = -5.10 kg; IC 95 %: -4.0 a -6.2), y finalmente del grupo placebo (media = -1.55; IC 95 %: -0.8 a -2.3). Este orden en la magnitud del efecto se mantuvo para la proporción de pacientes que logró una reducción de peso de al menos 5 % (66.7 % vs 44.9 % vs 17.3 %), de al menos 10 % (47.2 % vs 18.8 % vs 7.4 %) y al menos 15 % (32.3 % vs 7.3 % vs 3.4 %). Esta tendencia se mantuvo en los análisis por protocolo e ITT con imputación de datos.

Respecto a la seguridad, la incidencia de eventos adversos serios fue similar entre los grupos fentermina/topiramato 3.75/23 mg (2.50 %), fentermina/topiramato 15/92 mg (2.54 %) y placebo (2.73 %). No obstante, los pacientes que recibieron fentermina/topiramato 15/92 mg tuvieron mayor incidencia de otros eventos adversos de relevancia, como: parestesia (1.9 % en el grupo placebo frente a 18.8 % en el grupo fentermina/topiramato; $p < 0.0001$), depresión (1.2 % en el grupo placebo frente a 4.7 % en el grupo fentermina/topiramato; $p = 0.0007$), irritabilidad (0.6 % en el grupo placebo frente a 4.5 % en el grupo fentermina/topiramato; $p < 0.0001$), ansiedad (1.2 % en el grupo placebo frente a 3.7 % en el grupo fentermina/topiramato; $p = 0.0084$), y déficit de atención (0.6 % en el grupo placebo frente a 3.5 % en el grupo fentermina/topiramato; $p = 0.0007$).

Por otro lado, el estudio CONQUER fue un ECA de fase III, doble ciego, que evaluó la eficacia y seguridad de dos dosis de liberación prolongada de fentermina/topiramato para la pérdida de peso y la reducción del riesgo metabólico en individuos con sobrepeso y obesidad con dos o más factores de riesgo (Gadde et al. 2011). Todas las intervenciones se añadieron a un programa estandarizado de estilo de vida (reducción de 500 calorías diarias en la ingesta dietética, un mejor consumo de agua y un aumento de la actividad física). Se evaluaron a 2487 personas adultas con $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ y una o dos comorbilidades metabólicas o cardiovasculares que estén controladas o leves, pero sin comorbilidades psiquiátricas. Luego de las 56 semanas de seguimiento, la discontinuación del tratamiento fue del 43.2 % (i.e. 429 participantes) en el grupo placebo, del 30.9 % (i.e. 154 participantes) en el grupo fentermina/topiramato 7.5/46 mg,



y del 36.2 % (i.e. 360 participantes) en el grupo fentermina/topiramato 15/92 mg. Los principales motivos de discontinuación fueron la pérdida de seguimiento, retiro del consentimiento y eventos adversos.

Los desenlaces de eficacia (porcentaje de pérdida de peso corporal y la proporción de pacientes que lograron una pérdida de peso de al menos 5 %) se midieron en la población por ITT, que consistió en todos los participantes asignados al azar, que tomaron al menos una dosis del medicamento o placebo y que tenían una medición del peso corporal posterior al basal, y se utilizó ANCOVA como análisis estadístico. Asimismo, se realizó un análisis de sensibilidad, que incluyó a todos los pacientes aleatorizados y se aplicó imputación múltiple para los datos faltantes.

Respecto a los resultados de eficacia del ECA CONQUER, estos mostraron que, comparado con el placebo, el uso de fentermina/topiramato estuvo asociado a una mayor reducción del peso. Así, el porcentaje de reducción de peso fue mayor en el grupo fentermina/topiramato 15/92 mg (-9.8 %, IC 95 %: -10.4 a -9.3), seguido del grupo fentermina/topiramato 7.5/46 mg (-6.6 %, IC 95 %: -7.4 a -5.8), y seguido del grupo placebo (-1.2 %, IC 95 %: -1.8 a -0.7). Esta tendencia en la magnitud del efecto también se mantuvo en el porcentaje de pacientes que redujeron su peso en al menos 5 % (70 % vs 62 % vs 21 %), y en al menos 10 % (48 % vs 37 % vs 7 %).

Respecto a la seguridad, en este estudio tampoco se observó diferencia en la incidencia de eventos adversos serios. No obstante, comparado con el grupo placebo, el grupo fentermina/topiramato 7.5/46 mg mostró una mayor incidencia de parestesia, constipación, sequedad de boca, disgeusia e irritabilidad. Al incrementar la dosis de fentermina/topiramato, se agregaron diferencias en la incidencia de desenlaces cognitivos y psiquiátricos como el déficit de atención, insomnio y ansiedad. No se observó diferencia en la incidencia de depresión.

El último estudio incluido en el presente dictamen, denominado SEQUEL, es una extensión de 52 semanas de seguimiento al estudio CONQUER (Garvey et al. 2012). Todos los participantes del estudio CONQUER que completaron el periodo de tratamiento podían inscribirse en el estudio SEQUEL y continuar con el tratamiento al que fueron asignados aleatoriamente en el estudio CONQUER. Así, de los 2487 pacientes que participaron en el estudio CONQUER, solo 676 (227 del grupo placebo, 153 del grupo fentermina/topiramato 7.5/46 mg y 295 en el grupo fentermina/topiramato 15/92 mg) cumplieron los requisitos para ser parte del estudio SEQUEL. Luego de las 52 semanas de seguimiento adicional establecido en el estudio SEQUEL, la discontinuación del tratamiento fue 13.7 % (i.e. 31 participantes) en el grupo placebo, 17.5 % (i.e. 27 participantes) en el grupo fentermina/topiramato 7.5/46 mg, y 16.9 % (i.e. 50 participantes) en el grupo fentermina/topiramato 15/92 mg. Los principales motivos de discontinuación fueron el retiro del consentimiento y los eventos adversos.

Respecto a los resultados de eficacia, ambos grupos de fentermina/topiramato mostraron un porcentaje de pérdida de peso significativamente mayor que los del grupo



placebo, y la pérdida de peso se mantuvo durante 108 semanas ($p < 0.0001$) con respecto a la semana 0 en el estudio CONQUER. Específicamente, en la semana 108, los cambios porcentuales de pérdida de peso con respecto al peso basal permanecieron en los grupos fentermina/topiramato 7.5/46 mg (-9.3 %), y fentermina/topiramato 15/92 mg (-10.5 %) comparado con el grupo placebo (-1.8 %) ($p < 0.0001$). Además, para los sujetos que completaron el estudio y seguían tomando el medicamento del estudio en la semana 108, la pérdida de peso absoluta fue de -2.1 kg, -9.6 kg y -10.9 kg para los grupos placebo, fentermina/topiramato 7.5/46 y fentermina/topiramato 15/92 mg ($p < 0.0001$); respectivamente. Adicionalmente, se encontró que una mayor proporción de participantes tratados con cada dosis de fentermina/topiramato experimentó pérdidas de peso $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$, en comparación con los participantes tratados con placebo.

Respecto a la seguridad, la incidencia de eventos adversos serios y el porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio debido a eventos adversos entre las semanas 0 y 108 fue similar entre los grupos fentermina/topiramato y placebo. En relación a los eventos psiquiátricos, se reportaron cinco sujetos con empeoramiento de la ideación suicida (2 en el grupo placebo, 1 en el grupo fentermina/topiramato 7.5/46 mg y 2 en el grupo fentermina/topiramato 15/92 mg). Tomando en cuenta los 2 años de seguimiento (CONQUER + SEQUEL), la incidencia de eventos adversos relacionados con la ansiedad se correlacionó con el aumento de la dosis. Así, tres sujetos del grupo fentermina/topiramato 15/92 mg tuvieron un evento adverso serio relacionado con la ansiedad, y uno de ellos abandonó el tratamiento. Respecto a los eventos adversos relacionados a la depresión, la frecuencia de este evento adverso fue similar entre los grupos placebo y fentermina/topiramato 15/92 mg, pero menor en el grupo fentermina/topiramato 7.5/46 mg.

Los desenlaces de eficacia reportados en los estudios EQUIP, CONQUER y SEQUEL son favorables para el uso de fentermina/topiramato; no obstante, presentan limitaciones afectan la validez de dichos resultados. La principal limitación de los estudios es la alta proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento de estudio (que supera el 20 %). Esto es relevante porque además de introducir sesgo de selección, también genera dudas sobre la seguridad del medicamento; dado que la mayoría de abandonos fue por la aparición de eventos adversos. El sesgo de selección afecta tanto la validez interna como la validez externa de los resultados, por lo que resulta difícil que estos resultados obtenidos en una muestra reducida puedan ser generalizados a la población objetivo del estudio. Esta limitación afectaría en mayor medida al estudio SEQUEL, el cual evaluó solo al 27 % (676 de 2487) de los participantes del estudio CONQUER (a pesar de ser un estudio de extensión de este último). Esta hiperselección de los participantes genera que se pierdan los beneficios de la aleatorización y, en consecuencia, que los resultados deban ser considerados como netamente exploratorios y de naturaleza observacional. Por lo tanto, los resultados del estudio SEQUEL no puedan tomarse como evidencia de eficacia en el largo plazo. En



este sentido, los resultados de eficacia y seguridad provenientes de estos estudios deben tomarse con precaución.

Adicionalmente, sobre el desenlace de pérdida de al menos 5 % del peso corporal, debe señalarse que existe controversia sobre su significancia clínica. Aunque se conoce que la reducción de peso, en personas con sobrepeso y obesidad, ayuda a reducir el riesgo de morbimortalidad, se ha descrito que la significancia clínica de la pérdida de peso varía entre los individuos y depende de las comorbilidades o complicaciones relacionadas con el peso (Williamson, Bray, y Ryan 2015). A pesar de esta variabilidad, también se ha señalado que para aquellos pacientes en quienes: i) la pérdida del 5 % - 10 % no ha logrado beneficios sobre las complicaciones relacionadas con la obesidad (esteatohepatitis no alcohólica, la apnea obstructiva del sueño, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la remisión de la diabetes tipo 2), o ii) presentan obesidad severa, la pérdida de peso debería ser de al menos 10 % (Tahrani y Morton 2022). Esto quiere decir que, en la población objetivo del presente dictamen (pacientes con obesidad y falla al tratamiento nutricional y de actividad física), el desenlace relevante es la pérdida de al menos 10 % del peso. Aunque los estudios reportan resultados consistentes para alcanzar esta meta, debe tenerse presente que la validez de estos resultados se ve afectada debido a las limitaciones descritas anteriormente.

Los desenlaces de seguridad, sugieren que el perfil de seguridad de fentermina/topiramato no sería favorable. Primero, se resalta la alta tasa de discontinuación del tratamiento en los estudios pivotaes (mayor al 20 %) donde uno de los principales motivos es la aparición de eventos adversos. En relación a los eventos psiquiátricos, se reportan resultados disímiles entre los estudios pivotaes, en el estudio EQUIP se encontró una mayor proporción de participantes en el grupo fentermina/topiramato que tuvo ansiedad y depresión comparado con placebo, mientras que en el estudio CONQUER no hubo diferencias en estos desenlaces. En cuanto a los desenlaces cognitivos, ambos estudios (EQUIP y CONQUER) encontraron una mayor proporción de participantes en el grupo fentermina/topiramato que tuvo déficit de atención comparado con placebo, mientras que el estudio EQUIP encontró una mayor proporción de participantes que tuvo irritabilidad. Esto se condice con la decisión de la EMA de rechazar la autorización de comercialización de fentermina/topiramato al valorar el perfil de seguridad de este medicamento, donde los principales motivos de preocupación estaban relacionados con los eventos adversos psiquiátricos y cognitivos (observados en los estudios CONQUER y EQUIP), y los efectos cardiovasculares a largo plazo. Así, de acuerdo a lo observado en los estudios pivotaes y los motivos de rechazo que menciona la EMA, existe incertidumbre sobre el balance riesgo-beneficio de este medicamento que se ve acentuada por su perfil de seguridad, donde fentermina/topiramato presentaría un mayor riesgo de eventos adversos psiquiátricos y neurológicos asociados al tratamiento.

Para la toma de decisión, se valoraron los siguientes aspectos: i) aunque las GPC evaluadas coinciden en recomendar la terapia farmacológica para los pacientes con



obesidad que han fallado a la terapia de los cambios de vida, la evidencia sobre fentermina/topiramato, o no forma parte del sustento dichas recomendaciones (guías de la AHA/ACC/TOS y NICE) o; cuando lo hace, la guía no se pronuncia sobre la calidad de la evidencia (guía de la ES) o la califica como de baja calidad (guía de la MSPS), ii) los resultados de eficacia de los estudios EQUIP, CONQUER y SEQUEL y la RS de Khera et al. sugieren que el uso de fentermina/topiramato es más eficaz que el placebo para la reducción de peso en al menos 5, 10 y 15 % en adultos con obesidad; no obstante, las limitaciones de los estudios individuales afectan la validez de estos resultados, iii) en relación a la seguridad, los resultados de los estudios EQUIP y CONQUER muestran que los pacientes que reciben fentermina/topiramato tienen mayor riesgo de eventos adversos psiquiátricos (ansiedad y depresión) y cognitivos (déficit de atención e irritabilidad), iv) aunque las limitaciones de los estudios también pueden afectar la validez de los resultados de seguridad, el balance riesgo-beneficio de fentermina/topiramato no se puede asumir como favorable. De hecho, se tiene una preocupación real de que el perfil de este medicamento pueda ser desfavorable, debido a la frecuencia importante de eventos adversos psiquiátricos y cognitivos relacionados con el tratamiento; así como la alta tasa de discontinuación del tratamiento dentro de los estudios, v) esto se condice con la decisión de la EMA de rechazar la autorización de comercialización de fentermina/topiramato debido al balance riesgo-beneficio no favorable, vi) las intervenciones en los estilos de vida (centradas en la dieta y el ejercicio) siguen siendo alternativas de tratamiento factibles en estos pacientes (dado que el tratamiento farmacológico es solo un complemento de estas intervenciones), las cuales además están disponibles en EsSalud.



VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de fentermina/topiramato en pacientes adultos con obesidad que persisten sin pérdida de peso luego de terapia nutricional y actividad física a seis meses, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Se recomienda a los especialistas que, en caso de identificar nueva evidencia que responda a la población de la PICO de interés, envíen sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allison, David B., Kishore M. Gadde, William Timothy Garvey, Craig A. Peterson, Michael L. Schwiers, Thomas Najarian, Peter Y. Tam, Barbara Troupin, y Wesley W. Day. 2012. «Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: A randomized controlled trial (EQUIP)». *Obesity* 20 (2). <https://doi.org/10.1038/oby.2011.330>.
- Apovian, Caroline M., Louis J. Aronne, Daniel H. Bessesen, Marie E. McDonnell, M. Hassan Murad, Uberto Pagotto, Donna H. Ryan, y Christopher D. Still. 2015. «Pharmacological management of obesity: An endocrine society clinical practice guideline». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100 (2). <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3415>.
- Blüher, Matthias. 2019. «Obesity: global epidemiology and pathogenesis». *Nature Reviews Endocrinology*. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>.
- Catoira, Natalia Paola, Luciano Viale, Guillermo Di Girolamo, y Claudio Gonzalez. 2014. «New centrally acting agents for appetite control: From biological mechanisms to clinical efficacy». *Current Medical Research and Opinion*. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.884494>.
- Cosentino, Gina, Ariane O Conrad, y Gabriel I Uwaifo. 2013. «Phentermine and Topiramate for the Management of Obesity: A Review». *Drug Design, Development and Therapy* 7: 267-78. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S31443>.
- Coulter, Ann A., Candida J. Rebello, y Frank L. Greenway. 2018. «Centrally Acting Agents for Obesity: Past, Present, and Future». *Drugs*. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0946-y>.
- Dai, Haijiang, Tariq A. Alsalhe, Nasr Chalghaf, Matteo Riccò, Nicola Luigi Bragazzi, y Jianhong Wu. 2020. «The global burden of disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990–2017: An analysis of the Global Burden of Disease Study». *PLoS Medicine*. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003198>.
- DIGEMID. 2021. «Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos». 2021. 2021. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.
- European Medicines Agency. 2013. «Refusal of the marketing authorisation for Qsiva (phentermine / topiramate)». *Ema* 44 (February): 1-2.
- Food and Drug Administration. 2012. «Approval Letter - Phentermine/topiramate». Maryland, United States: FDA.
- Gadde, Kishore M., David B. Allison, Donna H. Ryan, Craig A. Peterson, Barbara Troupin, Michael L. Schwiers, y Wesley W. Day. 2011. «Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial». *The Lancet* 377 (9774). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60205-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60205-5).
- Garvey, W. Timothy, Donna H. Ryan, Michelle Look, Kishore M. Gadde, David B. Allison, Craig A. Peterson, Michael Schwiers, Wesley W. Day, y Charles H. Bowden. 2012. «Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): A randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study». *American Journal of Clinical Nutrition* 95 (2). <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.024927>.
- INEI. 2020. «Perú - Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles 2020». Lima: INEI.
- Jensen, Michael D., Donna H. Ryan, Caroline M. Apovian, Jamy D. Ard, Anthony G. Comuzzie, Karen A. Donato, Frank B. Hu, et al. 2014. «2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on



practice guidelines and the obesity society». *Circulation*.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>.

- Khera, Rohan, Mohammad Hassan Murad, Apoorva K Chandar, Parambir S Dulai, Zhen Wang, Larry J Prokop, Rohit Loomba, Michael Camilleri, y Siddharth Singh. 2016. «Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis.» *JAMA* 315 (22): 2424-34. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7602>.
- Lin, Xihua, y Hong Li. 2021. «Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics». *Frontiers in Endocrinology*.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>.
- Lonneman, David J., Jose A. Rey, y Brian D. McKee. 2013. «Phentermine/Topiramate extended-release capsules (Qsymia) for weight loss». *P and T* 38 (8).
- MacMahon, S., C. Baigent, S. Duffy, A. Rodgers, S. Tominaga, L. Chambless, G. De Backer, et al. 2009. «Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies». *The Lancet* 373 (9669). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4).
- MP, Desai, Sharma R, Riaz I, Sudhanshu S, Parikh R, y Bhatia V. 2018. «Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents and adults». *Yearbook of Paediatric Endocrinology*.
<https://doi.org/10.1530/ey.15.13.20>.
- National Institute for Health and Care Excellence. 2014. «Obesity: Identification, assessment and management.» *Clinical Guideline* 189, n.º November.
- Pajuelo Ramírez, Jaime, Harold L Torres Aparcana, Fernando Bravo Rebatta, y Rosa Agüero Zamora. 2019. «Obesidad no morbida y morbida del adulto en el Perú, 1975 - 2013 ». *Anales de la Facultad de Medicina* . scielo .
- Smith, Steven M, Melissa Meyer, y Katy E Trinkley. 2013. «Phentermine/Topiramate for the Treatment of Obesity». *Annals of Pharmacotherapy* 47 (3).
<https://doi.org/10.1345/aph.1r501>.
- Tahrani, Abd A., y John Morton. 2022. «Benefits of Weight Loss of 10% or More in Patients with Overweight or Obesity: A Review». *Obesity (Silver Spring, Md.)* 30 (4): 802-40. <https://doi.org/10.1002/oby.23371>.
- WHO. 2016. «Obesity and overweight: Fact sheet». *WHO Media Centre*, n.º June.
- Williamson, Donald A., George A. Bray, y Donna H. Ryan. 2015. «Is 5% Weight Loss a Satisfactory Criterion to Define Clinically Significant Weight Loss?» *Obesity* 23 (12): 2319-20. <https://doi.org/10.1002/oby.21358>.



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 19 de septiembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Overweight[Mesh] OR Overweight*[tiab] OR Obes*[tiab] OR BMI[tiab] OR Body Mass[tiab]) AND (Phentermine[Mesh] OR Duromine[tiab] OR Phentermine[tiab] OR Adipex*[tiab] OR Ionamine[tiab] OR Chlorphentermine[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	97

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 19 de septiembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Overweight] explode all trees	19130
	#2 Overweight*:ti,ab,kw	19340
	#3 Obes*:ti,ab,kw	49556
	#4 BMI:ti,ab,kw	49219
	#5 (Body NEAR/1 Mass):ti,ab,kw	65631
	#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	111988
	#7 MeSH descriptor: [Phentermine] explode all trees	125
	#8 Duromine:ti,ab,kw	3
	#9 Phentermine:ti,ab,kw	224
	#10 Adipex*:ti,ab,kw	3
	#11 Ionamine:ti,ab,kw	0
	#12 Chlorphentermine:ti,ab,kw	12
	#13 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	242
	#14 #6 AND #13	189



Tabla 3. Búsqueda en WEB OF SCIENCE

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 19 de septiembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (TS=Overweight OR TI=Overweight* OR AB=Overweight* OR TI=Obes* OR AB=Obes* OR TI=BMI OR AB=BMI OR TI=(Body NEAR/1 Mass) OR AB=(Body NEAR/1 Mass)) AND (TS=Phentermine OR TI=Duromine OR AB=Duromine OR TI=Phentermine OR AB=Phentermine OR TI=Adipex* OR AB=Adipex* OR TI=lonamine OR AB=lonamine OR TI=Chlorphentermine OR AB=Chlorphentermine) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB=Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	147



Tabla 4. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 19 de septiembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (MH Overweight OR Overweight\$ OR Sobrepeso OR Obes\$ OR BMI OR IMC OR ((Body OR Corporal) AND (Masa OR Massa OR Mass))) AND (MH Phentermine OR Duomin\$ OR Phentermin\$ OR Fentermin\$ OR Adipex\$ OR lonamin\$ OR Chlorphentermin\$ OR Clorfentermin\$) [Words]	8

