



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 006-DETS-IETSI-2023  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE NALTREXONA/BUPROPIÓN 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*



**IETSI** INSTITUTO DE  
EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS EN  
SALUD E  
INVESTIGACIÓN  
EsSalud

## 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 naltrexona/bupropión 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 006-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 del 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 naltrexona/bupropión 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° 135-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 naltrexona/bupropión 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**

<b>Población</b>	Pacientes adultos con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 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).
<b>Intervención</b>	Terapia nutricional y actividad física (en caso de imposibilidad de actividad física, solo se requiere la terapia nutricional) + naltrexona/bupropión
<b>Comparador</b>	Terapia estándar* + placebo
<b>Desenlace</b>	Medidas antropométricas (pérdida de peso de al menos 5 % en los primeros 6 meses) Eventos adversos Calidad de vida Mortalidad

\* Tratamiento según condición del paciente





## II. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales sobre las características de la obesidad se detallan en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 005-DETS-IETSI-2023. Brevemente, la obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que aumenta el riesgo de complicaciones a largo plazo y genera un deterioro de la calidad de vida y disminuye la esperanza de vida (Blüher, 2019). En el Perú, la prevalencia de obesidad incrementó de 17.8 % en 2015 a 24.6 % en 2020, donde las mujeres tienen una mayor proporción de obesidad en comparación con los hombres (28.1 % vs. 20.7 %) (INEI, 2020).

En EsSalud, los pacientes con obesidad (índice de masa corporal [IMC]  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) son tratados mediante la combinación de cambios en el comportamiento, cambios en la dieta y aumento de la actividad física para alcanzar una pérdida de peso de al menos 5 % en 6 meses. La adición de la farmacoterapia a las intervenciones de estilos de vida es una estrategia propuesta para cuando existe el antecedente de fracaso de la pérdida de peso o cuando se mantiene un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> con una o más comorbilidades o un IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup> con o sin efectos metabólicos asociados (Apovian et al., 2015). Actualmente, EsSalud no dispone de medicamentos para el manejo de la obesidad. Por ello, especialistas de EsSalud sugieren que la combinación naltrexona/bupropión sería de utilidad para la pérdida de peso, el control metabólico y la calidad de vida de los pacientes con obesidad que no han perdido peso luego de seis meses de terapia nutricional y actividad física.

La combinación naltrexona/bupropión es un compuesto de liberación prolongada que contiene naltrexona (un antagonista de los opioides) y bupropión (un antidepresivo aminocetónico) (Sherman et al., 2016). Esta combinación ha sido aprobada por la European Medicine Agency (EMA) en el año 2015 para que se use junto a una dieta baja en calorías y actividad física en aquellas personas con IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> o en aquellos con un IMC superior a 27 en combinación con al menos una comorbilidad relacionada con la obesidad (European Medicines Agency, 2015). Por otro lado, la Food and Drug Administration (FDA), luego de un rechazo inicial en el año 2011, aprobó la comercialización de naltrexona/bupropión, requiriendo a la empresa fabricante un estudio post-comercialización para evaluar sus potenciales eventos cardiovasculares (Food and Drug Administration (FDA), 2014).

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





**Tabla 2.** Registro sanitario de naltrexona/bupropión en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Laboratorio	Presentación	Costo unitario	Costo anual
Contrave®	EE08621	TECNOFARMA S. A.	Tableta de liberación prolongada de 8 mg/90 mg	S/ 1.85 (*)	S/ 2615.90

(\*) Obtenido del Observatorio de precios de DIGEMID

(<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>). Fecha de acceso: 15 de marzo de 2022.

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

### III. METODOLOGÍA

La búsqueda sistemática se realizó en las bases de datos bibliográficas PubMed, The Cochrane Library, Web of Science 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 sensibles 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 MeSH<sup>1</sup>, 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 y 3 del Material suplementario y en la Figura 1.

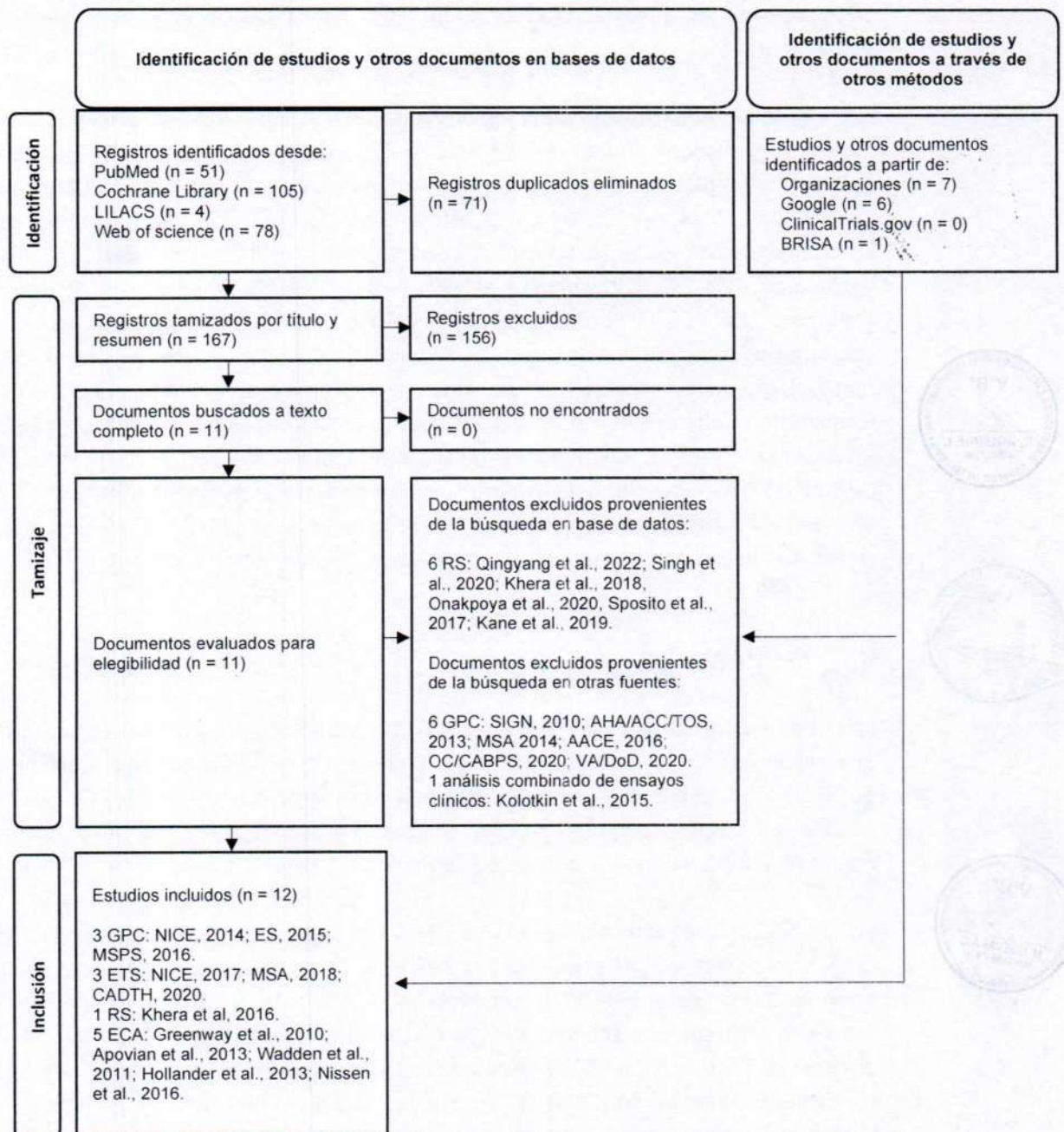


<sup>1</sup> Término MeSH: Es el acrónimo de Medical Subject Headings, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.



#### IV. RESULTADOS

**Figura N° 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; AACE: *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 abril de 2022, se incluyeron: tres GPC (NICE, 2014; ES, 2015; y MSPS 2016), tres ETS (NICE, 2017; MSA, 2018; y CADTH, 2020), una RS (Khera et al., 2016), cinco ECA de fase III (Greenway et al., 2010; Apovian et al., 2013; Wadden et al., 2011; Hollander et al., 2013; Nissen et al., 2016).

Por otro lado, se excluyeron seis GPC: dos (SIGN, 2010; y AHA/ACC/TOS, 2013) por haberse publicado antes de haberse autorizado por primera vez el uso de naltrexona/bupropión para el tratamiento de pacientes con sobrepeso u obesidad; y cuatro (MSA, 2014; AACE, 2016; OC/CABPS, 2020; y VA/DoD, 2020) porque no brindan recomendaciones para la población objetivo del presente dictamen. Además, se excluyeron seis RS (Qingyang et al., 2022; Singh et al., 2020; Khera et al., 2018, Onakpoya et al., 2020, Sposito et al., 2017 y Kane et al., 2019). Dado que, las siete RS encontradas incluyen los mismos ECA pivotaes, se incluyó la de mayor calidad metodológica (Khera et al., 2016), 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

Las tres GPC incluidas (NICE, 2014; ES, 2015; y MSPS 2016) coinciden en recomendar el tratamiento farmacológico para aquellos pacientes que no lograron la pérdida de peso objetivo. Con respecto a los medicamentos recomendados, el NICE y el MSPS no especifican ningún medicamento en particular; y la ES menciona la combinación naltrexona/bupropión, entre otros medicamentos.

La evidencia utilizada por las GPC para formular las recomendaciones, y las calificaciones del nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones fueron variables entre las GPC. Así, el NICE no presenta un sistema de gradación y no presenta la evidencia utilizada. Sin embargo, dado que la recomendación relevante para el presente dictamen es la misma del 2006 (antes de la publicación de los primeros ECA pivotaes de naltrexona/bupropión [2010-2013]), no es posible afirmar que los autores de esta GPC hayan considerado la naltrexona/bupropión como objeto de su recomendación. Por otro lado, la ES califica su recomendación como fuerte y la evidencia, como de alta calidad; sin embargo, la única evidencia sobre naltrexona/bupropión es el ECA COR-I (Greenway et al., 2010), el cual presenta importantes limitaciones y será descrito más adelante. Aunque la GPC también cita el ECA COR-BMOD (Wadden et al., 2011), lo hace para sustentar otra recomendación. Este estudio también será descrito más adelante. Finalmente, la GPC del MSPS califica su recomendación como fuerte a favor



y la evidencia, como de calidad moderada; no obstante, la calidad de la evidencia específica para naltrexona/bupropión (COR-I, COR-II, COR-BMOD, y Hollander et al) (Greenway et al., 2010; Apovian et al., 2013; Wadden et al., 2011; Hollander et al., 2013) fue calificada como baja. Esto sugiere que, la principal evidencia que sustenta la recomendación de la terapia farmacológica no provendría de los ECA que evaluaron naltrexona/bupropión; sino de estudios que evaluaron otros medicamentos. Por lo tanto, el uso de estas recomendaciones como sustento para el uso de naltrexona/bupropión en la población objetivo del dictamen no sería adecuado.

Respecto a las ETS, tanto el NICE (NICE, 2017) como la CADTH (CADTH, 2020) emitieron recomendaciones en contra del uso de la naltrexona/bupropión. El motivo común de ambas ETS para emitir una recomendación en contra es la incertidumbre sobre la efectividad a largo plazo; dado que los estudios disponibles apenas superan un año de seguimiento. Adicionalmente, la CADTH enfatiza la ausencia de mejoras clínicamente significativas de las comorbilidades relacionadas al peso o de la calidad de vida. Además, señala que la relevancia de las diferencias de reducción de peso observadas con la naltrexona/bupropión vs el placebo (de 3 % a 5 %) es incierta. Finalmente, se menciona la incertidumbre sobre la seguridad cardiovascular de la naltrexona/bupropión dado que la empresa farmacéutica solo presentó resultados preliminares del estudio LIGHT (Nissen et al., 2016) que fue interrumpido anticipadamente por no cumplir con el principio de confidencialidad. Por su parte, el NICE enfatiza la incertidumbre de la costo-efectividad de naltrexona/bupropión debido a los supuestos adoptados en el modelo económico presentado por la empresa fabricante y que, debido al gran tamaño de la población elegible (30 % de la población de Inglaterra), se requiere mayor certeza del valor que la naltrexona/bupropión puede aportar al sistema de salud inglés. Ambas ETS basaron sus recomendaciones en los resultados de los estudios COR-I, COR-II, COR-BMOD y COR-DM. La ETS de la CADTH también incluyó los resultados del estudio LIGHT.

Por su parte, la ETS del Ministerio de Salud de Argentina (Chaves et al., 2018) no emite una sentencia sobre el uso o no uso de naltrexona/bupropión; sin embargo, sí formula conclusiones sobre la efectividad y seguridad de naltrexona/bupropión en el tratamiento de pacientes con sobrepeso y obesidad, las cuales fueron desfavorables para naltrexona/bupropión. Así, la ETS señala que los expertos temáticos consideraron que la disminución del 5 % y 10 % del peso "es un parámetro intermedio que adquiere valor solamente si los demás resultados muestran una correlación en sus variaciones, escenario que no es el reflejado en la evidencia recuperada". Adicionalmente, se señala que la corta duración de los estudios impide inferir la permanencia de los beneficios a largo plazo. Sobre la seguridad, los autores mencionan la mayor tasa de abandono de tratamiento en quienes recibían naltrexona/bupropión. Además, señalaron que no se cuenta con desenlaces relevantes como los eventos adversos cardiovasculares mayores y que los resultados sobre los eventos adversos psiquiátricos son





inconsistentes. La evidencia utilizada en esta ETS fue la misma que la utilizada por CADTH (ie. COR-I, COR-II, COR-BMOD, COR-DM y LIGHT).

La RS realizada por Khera et al. (Khera et al., 2016) realizó comparaciones directas (meta-análisis directo) e indirectas (meta-análisis en red) de la eficacia y seguridad de cinco medicamentos indicados para la pérdida de peso (liraglutida, orlistat, fentermina/topiramato, lorcaserin y naltrexona/bupropión). Para la presente evaluación, solo se tomaron en cuenta los resultados de las comparaciones directas que responden a la pregunta PICO del presente dictamen. Así, para la comparación de interés del presente dictamen, se incluyeron los cuatro estudios pivotaes de naltrexona/bupropión (COR-I, COR-II COR-BMOD y COR-DM)<sup>2</sup> que compararon naltrexona/bupropión frente a placebo. Respecto a la eficacia, los resultados del meta-análisis directo fueron favorables para la naltrexona/bupropión en los desenlaces: reducción de peso de al menos 5 % (OR metaanálítico = 3.90, intervalo de confianza [IC] 95 %: 2.91 – 5.22), reducción de peso de al menos 10 % (OR = 4.11, IC 95 %: 2.80 – 6.05) y una diferencia media ponderada en kg (o exceso de pérdida de peso frente a placebo) de -4.95 kg (IC 95 %: -5.54 a -4.36). Los autores de la RS reportaron que la calidad de los ECA fue moderada (según la herramienta GRADE) debido al riesgo de sesgo de selección introducido por la alta tasa de abandono (de 30 % a 45 %).



Sobre la relevancia clínica de la pérdida de al menos 5 % del peso corporal, existe controversia para considerar la significancia clínica debido a que este parámetro varía entre los individuos y depende de las comorbilidades o complicaciones relacionadas con el peso (Williamson et al., 2015). Debido a esta incertidumbre sobre la cantidad de pérdida de peso necesaria para obtener beneficios para la salud, una revisión actual sugiere que la pérdida de peso debería ser de al menos 10 % cuando la pérdida de peso modesta (5 % - 10 %) no logra 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 cuando los pacientes presentan obesidad severa (Tahrani & Morton, 2022). En base a los resultados de eficacia de la RS de Khera et al., naltrexona/bupropión sería eficaz para alcanzar una reducción peso clínicamente relevante debido a los resultados favorables en una pérdida de peso de al menos 10 %.

Respecto a la seguridad de la naltrexona/buproion, Khera et al. reportaron una mayor proporción de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos en el grupo que recibió la naltrexona/bupropión (OR = 2.60, IC 95 %: 1.86 – 3.14), comparado con

<sup>2</sup> Los estudios COR-I y COR-II incluyen a pacientes con IMC de 30 a 45 kg/m<sup>2</sup> sin complicaciones e IMC de 27 a 45 kg/m<sup>2</sup> e hipertensión arterial o dislipidemia controlada o ambas, donde todos los participantes recibieron indicaciones sobre una dieta hipocalórica y aumento de la actividad física. Por otra parte, los participantes del COR-BMOD recibieron un programa intensivo de cambios de estilo de vida con alto grado de monitorización, y el COR-DM incluyó a pacientes fumadores con diabetes mellitus tipo 2, donde ambos grupos (naltrexona/bupropión y placebo) tenían proporciones similares de pacientes que tomaban concomitantemente metformina (79.6 % en el grupo naltrexona/bupropión y 76.1 % en el grupo placebo), un medicamento que contribuiría a la pérdida de peso.



placebo. Esto quiere decir que, a pesar de que se observó que la naltrexona/bupropión fue más eficaz que el placebo para la reducción de peso de pacientes con obesidad, tendría un perfil de seguridad desfavorable. Esto genera incertidumbre sobre el balance riesgo-beneficio del medicamento, y sobre la sostenibilidad y la eficacia del tratamiento a largo plazo.

La incidencia de eventos adversos serios reportada individualmente en los estudios pivotaes no mostró una diferencia clara entre la naltrexona/bupropión y el placebo. La incidencia de eventos adversos serios fue similar entre la naltrexona/bupropión y el placebo en los estudios COR-I (1.57 % vs. 1.41 %), COR-II, (2.10 % vs. 1.40 %) y COR-DM (3.90 % vs. 4.73 %). En contraste, el estudio COR-BMOD, reportó que el grupo naltrexona/bupropión (3.77 %) tuvo una mayor incidencia de eventos adversos serios, comparado con el grupo placebo (0.50 %) (Riesgo relativo = 1.30, IC 95 %: 1.18 – 1.43;  $p = 0.018^3$ ).

En cuanto a los eventos adversos neuropsiquiátricos, la mayoría de los estudios mostraron que los pacientes que recibieron naltrexona/bupropión tuvieron mayor riesgo de desarrollar este tipo de eventos. Así, en el COR-I no se encontraron diferencias significativas. En el estudio COR-II hubo una mayor proporción de pacientes que tuvieron algún evento adverso psiquiátrico en el grupo naltrexona/bupropión comparado con placebo (24.3 % vs. 13.8 %,  $p < 0.05$ ), un evento de ideación suicida en un paciente tratado con naltrexona/bupropión que resolvió cuando se interrumpió el tratamiento, y se informó una convulsión en un participante sin antecedente personal de esta condición en el mismo grupo. En COR-BMOD hubo una mayor proporción de pacientes que tuvieron mareos (14.6 % vs. 4.5 %,  $p < 0.001$ ), tremor (5.8 % vs. 1.0 %;  $p = 0.003$ ), y tinnitus (5.3 % vs. 0.5 %,  $p = 0.001$ ) en el grupo naltrexona/bupropión, comparado con placebo. Finalmente, en el estudio COR-DM, el grupo naltrexona/bupropión tuvo mayor proporción de pacientes con mareo (11.7 % vs. 5.3 %), dolor de cabeza (13.8 % vs. 8.9 %), tremor (6.6 % vs. 2.4 %), ansiedad (5.4 % vs. 1.2 %) e insomnio (11.1 % vs. 5.3 %), comparado con el grupo placebo. Esto genera incertidumbre sobre el balance riesgo-beneficio de naltrexona/bupropión.

En relación con la seguridad cardiovascular, los resultados aún son inciertos. Al respecto, en el año 2012, la empresa farmacéutica inició el estudio LIGHT (Nissen et al., 2016), un ECA de fase IIIb, multicéntrico, doble ciego, controlado por placebo que realizó un análisis de no inferioridad para comparar la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores entre naltrexona/bupropión y placebo. No obstante, este estudio se detuvo después del primer análisis interino (aproximadamente, 25 % de madurez de los datos) porque la información confidencial (resultados preliminares y otros datos interinos no cegados) fue compartida con personas con interés particular en los resultados del estudio, lo cual afectó la integridad del desarrollo del estudio. Por ello, la autorización de comercialización de la FDA, en el 2014, requirió que la empresa

<sup>3</sup> Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Syntaxis de Stata: csi 22 562 1 199



farmacéutica realice un nuevo estudio post-comercialización para evaluar los eventos cardiovasculares mayores con el uso de naltrexona/bupropión; dado que el estudio LIGHT no era suficiente para cumplir los requerimientos exigidos por la FDA. En consecuencia, la seguridad cardiovascular de naltrexona/bupropión aún es incierta y de preocupación.

Respecto a la calidad de vida, los estudios COR-I, COR-II y COR-BMOD reportaron mejoras estadísticamente significativas en el puntaje del *Impact of Weight on Quality of Life-Lite* (IWQOL-lite) con naltrexona/bupropión comparado con placebo; sin embargo, estas diferencias no fueron clínicamente relevantes. Específicamente, el estudio COR-I reporta que hubo una diferencia de 4.1 puntos ( $p < 0.0001$ ) en el puntaje IWQOL-lite entre los grupos naltrexona /bupropión 360 mg (12.7 puntos, IC 95 %: 11.6 - 13.8) y placebo (8.6 puntos, IC 95 %: -7.5 a 9.6<sup>4</sup>). Asimismo, el estudio COR-II reporta una diferencia de 3.7 puntos ( $p < 0.001$ ) en el puntaje IWQOL-lite entre los grupos naltrexona/bupropión (9.9 puntos  $\pm$  0.4) y placebo (6.2 puntos  $\pm$  0.6) en la semana 28. El estudio COR-BMOD reporta que hubo una diferencia de 3.1 puntos ( $p < 0.001$ ) entre los grupos naltrexona/bupropión (13.4 puntos; IC 95 %: 12.3 a 14.5) y placebo (10.3 puntos; IC 95 %: 8.6 a 12.0) en la semana 56. Respecto a la relevancia clínica de estas diferencias, la literatura menciona que, la relevancia clínica del cambio en el puntaje IWQOL-lite dependerá del valor inicial del IWQOL-lite (Crosby et al., 2004). Por lo tanto, dado que los valores iniciales del IWQOL-lite de los tres ECA (COR-I, COR-II y COR-BMOD) estuvieron en el rango de 70 a 74 puntos, la diferencia clínicamente relevante es de al menos 7.2; el cual no fue alcanzado en ninguno de los estudios. Por ello, no es posible concluir que la calidad de vida mejore con el uso de naltrexona/bupropión, frente a placebo.

Con todo lo expuesto, se han valorado los siguientes aspectos:

i) las GPC incluidas (NICE, ES y MSPS) recomiendan el tratamiento farmacológico para aquellos pacientes que no lograron la pérdida de peso objetivo; solo la ES menciona la combinación naltrexona/bupropión, entre otros medicamentos; ii) las ETS de NICE y CADTH emitieron sendas recomendaciones en contra del uso de naltrexona/bupropión para el tratamiento de pacientes adultos con obesidad; iii) aunque la ETS del Ministerio de Salud de Argentina no emitió una recomendación, sí formuló conclusiones desfavorables sobre la efectividad y seguridad de naltrexona/bupropión; resaltando que la reducción de peso en 5 % y 10 % no mostró correlación en sus variaciones, que no se puede inferir la permanencia de los beneficios en el largo plazo y los problemas de seguridad debido a la mayor tasa de abandono y las tasas de eventos cardiovasculares y psiquiátricos; iv) La RS realizada por Khera et al. incluyó a los ECA de fase III (COR-I, COR-II, COR-BMOD y COR-DM), reportando que, comparado con placebo,

<sup>4</sup> Se verificó la información de los IC al 95 % con la información reportada en ClinicalTrials.org, donde se observa que el cálculo del IC en los grupos naltrexona/bupropión es consistente, sin embargo, hay diferencia en el cálculo del IC en el grupo placebo. Al respecto, se observa que en el estudio publicado del COR-I, el intervalo de confianza comprende de -7.5 a 9.6, lo que no se condice con lo reportado en ClinicalTrials.org, donde se observa que el IC al 95 % es de 8.50 a 8.59.





naltrexona/bupropión es más eficaz que placebo para la pérdida de peso de al menos 10 % en adultos con obesidad; pero que también tiene mayor riesgo de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos; v) respecto a la calidad de vida, los estudios COR-I, COR-II y COR-BMOD reportaron mejora en el puntaje IWQOL-lite; sin embargo, estas no fueron clínicamente relevantes; vi) respecto a los eventos adversos serios, el estudio COR-BMOD mostró un mayor riesgo de eventos adversos serios con naltrexona/bupropión, mientras que en los estudios pivotaes restantes reportaron una proporción similar entre naltrexona/bupropión y placebo; vii) respecto a los eventos psiquiátricos y neurológicos, los estudios COR-I y COR-BMOD muestran que el riesgo es mayor con naltrexona/bupropión; viii) en relación a los eventos cardiovasculares, el estudio LIGHT tiene serios cuestionamientos en su conducción, por lo que sus resultados no son confiables, con lo que la FDA concluye que la seguridad cardiovascular a largo plazo de este medicamento es incierta; y ix) en consecuencia, la incertidumbre con respecto al balance riesgo-beneficio de naltrexona/bupropión se ve acentuada negativamente por su perfil de seguridad desfavorable, debido a una frecuencia importante de eventos psiquiátricos, y neurológicos observada en los estudios pivotaes y una seguridad cardiovascular incierta debido a la falta de evidencia científica.



## VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso de naltrexona/bupropión 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

- Apovian, C. M., Aronne, L. J., Bessesen, D. H., McDonnell, M. E., Murad, M. H., Pagotto, U., Ryan, D. H., & Still, C. D. (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>
- Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. (2013). A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*, 21(5):935-43.
- Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 15, Issue 5). <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- CADTH. (2020). *CADTH Common Drug Review. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final): Naltrexone–bupropion for managing overweight and obesity.* March, 1–9. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0598 Onpattro - CDEC Final Recommendation July 29%2C 2019 for posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0598%20Onpattro%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20July%2029%202019%20for%20posting.pdf)
- Chaves, C., Sanguine, V., Marco, V. Di, & Alcuaz, A. (2018). *Efectividad y seguridad de la asociación naltrexona/bupropión para el tratamiento de sobrepeso y obesidad* (pp. 1–35).
- Crosby, R. D., Kolotkin, R. L., & Williams, G. R. (2004). An integrated method to determine meaningful changes in health-related quality of life. *Journal of Clinical Epidemiology*, 57(11), 1153–1160. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2004.04.004>
- DIGEMID. (2021). *Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos.* 2021. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>
- European Medicines Agency. (2015). *Msymba.* EMA. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mysimba-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mysimba-epar-product-information_en.pdf)
- FDA. (2012). Guidance for Clinical Trial Sponsors: Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees. In *Biotechnology Law Report* (Vol. 31, Issue 3, pp. 313–315). <https://doi.org/10.1089/blr.2012.9872>
- Food and Drug Administration (FDA). (2014). *Approval Package for Contrave.* FDA. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/200063Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/200063Orig1s000Approv.pdf)
- Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. (2010). Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 376(9741):595-605.
- Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. (2013). Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 36(12):4022-9.
- INEI. (2020). *Perú - Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles 2020.* INEI. [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/ENFERMEDADES\\_ENDES\\_2020.pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/ENFERMEDADES_ENDES_2020.pdf)
- Mayer, S. B., Graybill, S., Raffa, S. D., Tracy, C., Gaar, E., Wisbach, G., Goldstein, M. G., & Sall, J. (2021). Synopsis of the 2020 U.S. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Adult Overweight and Obesity. *Military Medicine*, 186(9). <https://doi.org/10.1093/milmed/usab114>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2014). Obesity: Identification, assessment and management. *Clinical Guideline 189, November.*
- NICE. (2017). *Naltrexone – bupropion for managing overweight and obesity.* December 2017. <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/naltrexonebupropion-for-managing-overweight-and-obesity-pdf-82605086955205.pdf>





- Nissen, S. E., Wolski, K. E., Prcela, L., Wadden, T., Buse, J. B., Bakris, G., Perez, A., & Smith, S. R. (2016). Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(10), 990–1004. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1558>
- Sherman, M. M., Ungureanu, S., & Rey, J. A. (2016). Naltrexone/Bupropion ER (Contrave): Newly Approved Treatment Option for Chronic Weight Management in Obese Adults. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 41(3), 164–172. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26957883>
- Tahrani, A. A., & Morton, J. (2022). Benefits of weight loss of 10% or more in patients with overweight or obesity: A review. *Obesity*, 30(4), 802–840. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/oby.23371>
- Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. (2011). Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*, 19:110–120.
- Wharton, S., Lau, D. C. W., Vallis, M., Sharma, A. M., Biertho, L., Campbell-Scherer, D., Adamo, K., Alberga, A., Bell, R., Boulé, N., Boyling, E., Brown, J., Calam, B., Clarke, C., Crowshoe, L., Divalentino, D., Forhan, M., Freedhoff, Y., Gagner, M., ... Wicklum, S. (2020). Obesity in adults: A clinical practice guideline. *CMAJ*, 192(31). <https://doi.org/10.1503/cmaj.191707>
- Williamson, D. A., Bray, G. A., & Ryan, D. H. (2015). Is 5% weight loss a satisfactory criterion to define clinically significant weight loss? *Obesity*, 23(12), 2319–2320. <https://doi.org/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: 18 de septiembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Overweight[Mesh] OR Overweight[tiab] OR Over-Weight[tiab] OR Obes*[tiab] OR BMI[tiab] OR Body Mass[tiab] OR Weight Loss[tiab]) AND (Naltrexone-Bupropion Combination[Supplementary Concept] OR Mysimba[tiab] OR Contrave[tiab] OR (Naltrexone[Mesh] OR Naltrexon*[tiab] OR Celupan[tiab] OR Nalorex[tiab] OR Nemexin[tiab] OR Antaxone[tiab] OR Trexan[tiab]) AND (Bupropion[Mesh] OR Bupropion[tiab] OR Zyban[tiab] OR Quomen[tiab] OR Zyntabac[tiab] OR Amfebutamon[tiab] OR Wellbutrin[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]))	51



Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 3 de marzo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Overweight] explode all trees	19130
	#2 Overweight:ti,ab,kw	19307
	#3 (Over NEAR/1 Weight):ti,ab,kw	696
	#4 Obes*:ti,ab,kw	49556
	#5 BMI:ti,ab,kw	49219
	#6 (Body NEAR/1 Mass):ti,ab,kw	65631
	#7 (Weight NEAR/1 Loss):ti,ab,kw	6311
	#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	113098
	#9 (Naltrexone NEAR/1 Bupropion):ti,ab,kw	80
	#10 Mysimba:ti,ab,kw	2
	#11 Contrave:ti,ab,kw	11
	#12 #9 OR #10 OR #11	85
	#13 MeSH descriptor: [Naltrexone] explode all trees	1407
	#14 Naltrexon*:ti,ab,kw	2683
	#15 Celupan:ti,ab,kw	1
	#16 Nalorex:ti,ab,kw	2
	#17 Nemexin:ti,ab,kw	4
	#18 Antaxone:ti,ab,kw	1
	#19 Trexan:ti,ab,kw	10
	#20 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	2686
	#21 MeSH descriptor: [Bupropion] explode all trees	863
	#22 Bupropion:ti,ab,kw	1782
	#23 Zyban:ti,ab,kw	80





#24	Quomen:ti,ab,kw	0
#25	Zyntabac:ti,ab,kw	1
#26	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	1805
#27	#20 AND #26	126
#28	#12 OR #27	126
#29	#8 AND #28	105

**Tabla 3. Búsqueda en Web of Science**

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 18 de setiembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (TS=Overweight OR TI=Overweight OR AB=Overweight OR TI=(Over NEAR/1 Weight) OR AB=(Over NEAR/1 Weight) OR TI=Obes* OR AB=Obes* OR TI=BMI OR AB=BMI OR TI=(Body NEAR/1 Mass) OR AB=(Body NEAR/1 Mass) OR TI=(Weight NEAR/1 Loss) OR AB=(Weight NEAR/1 Loss)) AND (TS=Naltrexone Bupropion Combination OR TI=Mysimba OR AB=Mysimba OR TI=Contrave OR AB=Contrave OR (TS=Naltrexone OR TI=Naltrexon* OR AB=Naltrexon* OR TI=Celupan OR AB=Celupan OR TI=Nalorex OR AB=Nalorex OR TI=Nemexin OR AB=Nemexin OR TI=Antaxone OR AB=Antaxone OR TI=Trexan OR AB=Trexan) AND (TS=Bupropion OR TI=Bupropion OR AB=Bupropion OR TI=Zyban OR AB=Zyban OR TI=Quomen OR AB=Quomen OR TI=Zyntabac OR AB=Zyntabac OR TI=Amfebutamon OR AB=Amfebutamon OR TI=Wellbutrin OR AB=Wellbutrin)) 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))	78

**Tabla 4. Búsqueda en LILACS**

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 18 de setiembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 Mysimba OR Contrave OR (MH Naltrexone OR Naltrexon\$ OR Celupan OR Nalorex OR Nemexin OR Antaxone OR Trexan) AND (MH Bupropion OR Bupropion OR Zyban OR Quomen OR Zyntabac OR Amfebutamon OR Wellbutrin) [Words]	4