



**Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud
y Regulación Sanitaria
Dirección de Promoción de la Salud y control de Enfermedades No
transmisibles**

Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria:

**Efectividad y seguridad de la asociación naltrexona/bupropión para el
tratamiento de sobrepeso y obesidad**

Autores: Clelia Chaves¹, Verónica Sanguine¹, Victoria Di Marco², Alejandra Alcuaz²

¹: Dirección de Calidad en Servicios de Salud- Ministerio de Salud de la Nación

²: Dirección de Enfermedades Crónicas No transmisibles - Ministerio de Salud de la Nación

Fecha de realización: Febrero de 2018

Contacto: dncssyrs@gmail.com

Resumen ejecutivo:

La obesidad es una enfermedad crónica metabólica caracterizada por un aumento de la grasa corporal cuya magnitud y distribución condiciona las comorbilidades y la salud del individuo. Su incidencia muestra un aumento sostenido en todo el mundo, tanto en adultos como en niños y adolescentes.

El sobrepeso y la obesidad se encuentran actualmente entre los principales factores de riesgo de muerte y de carga de enfermedad a nivel mundial. La obesidad representa un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas de gran prevalencia en países desarrollados y en vías de desarrollo, como la Hipertensión arterial (HTA), dislipemia, diabetes mellitus tipo 2, cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral, síndrome de hipoventilación y apnea del sueño, y otras.

La pérdida de peso intencional se asocia a una reducción de los riesgos metabólicos mencionados. En la Argentina se estimó que, si la prevalencia de sobrepeso y obesidad se hubiera mantenido en valores como los observados en 2005; en el año 2013 se hubieran evitado el 5,5% de las muertes ocurridas en adultos, que representan cerca de 18.000 fallecimientos. Según datos de un estudio publicado en 2010, el exceso

de peso en nuestro país implicó durante ese año una pérdida de 596.704 años de vida saludables.

Las opciones terapéuticas para el tratamiento del sobrepeso-obesidad incluyen una serie de medidas de indicación escalonada, que comienzan con tratamiento no farmacológico. Éste incluye modificaciones dietarias, ejercicio y cambios conductuales (soporte psicológico). Luego, el tratamiento farmacológico es el segundo escalón de tratamiento y siempre debe ser indicado en personas que estén realizando cambios en el estilo de vida (tratamiento convencional: dieta + ejercicio con o sin tratamiento conductual).

En nuestro país el único fármaco aprobado para el manejo de la obesidad es el orlistat, que es un inhibidor de la absorción de grasas a nivel intestinal.

En el último escalón y para un grupo particular de personas con obesidad se encuentra la cirugía bariátrica.

La asociación de naltrexona con bupropión ha sido aprobada en algunos países como adyuvante al tratamiento dietario hipocalórico y a un plan de actividad física aumentada, en el manejo crónico de personas adultas obesas con Índice de Masa Corporal (IMC) de 30 kg/m² o con sobrepeso IMC: 27 kg/m² con por lo menos una comorbilidad relacionada al sobrepeso: hipertensión, diabetes tipo 2 o dislipemia. Sin embargo existen dudas acerca de su efectividad a largo plazo y en especial acerca de efectos adversos serios, tanto psiquiátricos como cardiovasculares.

En el presente informe se buscaron estudios que permitieran evaluar la efectividad y seguridad de esta tecnología, en comparación con dieta y ejercicio (debido a la escasa difusión y aceptación del orlistat en nuestro medio).

Los resultados en salud considerados fueron: eventos adversos cardiovasculares severos, porcentaje de pacientes que descendieron 5% del peso corporal, porcentaje de pacientes que descendieron 10% del peso corporal, reducción de la circunferencia de cintura, variaciones en determinados parámetros metabólicos de riesgo, calidad de vida asociada a la



obesidad, eventos adversos psiquiátricos y discontinuación del tratamiento debido a efectos colaterales.

El análisis de la evidencia recuperada tuvo como resultados, para los puntos finales de Efectividad, diferencias significativas desde el punto de vista estadístico en favor de la asociación NB, en cuanto a los desenlaces: Descenso del 5% de peso, Descenso del 10% de peso y Circunferencia abdominal. La magnitud de la diferencia en estos casos fue relevante desde el punto de vista clínico. La magnitud de la diferencia de los siguientes resultados no fue considerada relevante desde el punto de vista clínico: Reducción del nivel de triglicéridos plasmáticos y Glucemia en ayunas.

Por otro lado el análisis mostró que para los desenlaces Presión Arterial Sistólica y Presión Arterial Diastólica la diferencia en la reducción de los valores fue estadísticamente significativa en favor de los grupos que recibieron placebo, pero su magnitud que no fue considerada clínicamente significativa por los expertos temáticos.

Dada la condición crónica del problema de salud abordado, se debe considerar el hecho de que el impacto del tratamiento sobre los desenlaces mencionados podría ser diferente a largo plazo, y el diseño de los estudios incluidos (seguimiento: 1 año) es insuficiente para detectar estas variaciones.

La valoración de la Calidad de Vida relacionada con la obesidad, evaluado con la herramienta Impact of Weight on Quality of Life-lite (IWQOL-Lite) muestra un beneficio estadísticamente significativo en los grupos que recibieron la asociación NB para algunos aspectos de la escala de valoración de calidad de vida: autoestima, función sexual, función física y laboral.

La evidencia disponible sobre la efectividad de esta asociación farmacológica para el manejo de una patología crónica como es la obesidad, es muy limitada para los puntos finales duros, que tienen real impacto en la salud de los pacientes. En cuanto a los desenlaces intermedios, aunque significativos, la duración acotada de los estudios no permite inferir la permanencia de sus beneficios a largo plazo. Esto último es muy importante dado que la tendencia a la pérdida de efectividad a largo plazo de las intervenciones para el manejo de esta condición es habitual.

En cuanto a la seguridad, se carece de datos sobre los puntos finales más relevantes como son los eventos adversos cardiovasculares mayores, mientras que en el caso de los eventos adversos psiquiátricos los resultados son inconsistentes en el cuerpo de la evidencia.

Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) aborda estos aspectos relevantes, con el fin de contribuir a la toma de decisiones basada en la mejor evidencia disponible.

Contexto:

Se recibe el 8 de noviembre de 2017 el pedido de colaboración técnica desde la Dirección de Enfermedades Crónicas No transmisibles para participar en la elaboración de una respuesta, mediante una evaluación de tecnología sanitaria, sobre la efectividad y seguridad de la asociación naltrexona/bupropion (NB) para el manejo de sobrepeso/obesidad.

Declaración de conflictos de interés:

Todas las autoras firmaron una declaración de conflictos de interés. Ver Anexo 1.

¿Por qué es importante hacer esta evaluación?

La obesidad es una enfermedad crónica metabólica estigmatizante de crecimiento epidémico caracterizada por un aumento de la grasa corporal cuya magnitud y distribución condiciona las comorbilidades y la salud del individuo.

(1)

El sobrepeso con circunferencia de cintura aumentada (obesidad central) presenta los mismos factores de riesgo que la obesidad (“sobrepeso metabólicamente obeso”).

El IMC es la medida más ampliamente utilizada para la objetivar variaciones de peso. Se pueden observar los puntos de corte en el siguiente cuadro según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Tabla 1: Clasificación del IMC - OMS.

Clasificación	IMC (Kg/m ²)
Normo peso	18.5-24.9
Sobrepeso	25-29.9
Obesidad GI	30-34.9
Obesidad GII	35-39.9
Obesidad GIII	>40

La combinación de IMC y circunferencia de cintura (CC) permite una estimación más exacta del riesgo.

Clasificación del riesgo según IMC y CC (OMS)

Desde 1975, la cantidad de personas obesas se ha casi triplicado en el mundo, en el año 2016 más de 1900 millones de personas de 18 años o más, tenían sobrepeso (39%), de los cuales, más de 650 millones eran obesos (13%). El sobrepeso-obesidad son problemas de salud que preocupan no sólo en relación a la población adulta sino también por el crecimiento sostenido en la población de niños y adolescente. En ese mismo año llegó a afectar a 41 millones de niños menores de 5 años y a más de 340 millones de niños y adolescentes (de 5 a 19 años). (2)

En nuestro país desde el año 2005 contamos con los datos que nos aportan las Encuestas Nacionales de Factores de Riesgo (ENFR), evidenciándose un aumento sostenido en cada edición de la misma. (3) (4) (5)

Tabla 2: Incidencia de obesidad en Argentina

ENFR	2005	2009	2013
Sobrepeso	34,4%	35,4%	37%
Obesidad	14,3%	18%	20,8%

Las Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2005 (ENNyS) y la Encuesta Mundial de Salud Escolar (EMSE) muestran datos alineados en este sentido. La primera, realizada en mujeres de 10 a 49 años reporta un 37,6% de sobrepeso y 15,3% de obesidad y en la población de mujeres embarazadas estas proporciones fueron 19,7% y 24,4% respectivamente. La segunda, en estudiantes, muestra un 28,6% de sobrepeso y 5,9% de obesidad en el año 2012, lo que representa un aumento respecto a la del 2007 (24,5% y 4,4%). (3) (4) (5)

Riesgos para la salud/impacto de la obesidad no tratada

Los aumentos en el IMC suponen un incremento curvilíneo en la mortalidad, atribuible a muertes por enfermedad cardíaca, diabetes, hipertensión y cáncer. La obesidad es un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas de gran prevalencia en países desarrollados y en vías de desarrollo, como la HTA, dislipemia, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral, síndrome de hipoventilación y apnea del sueño, enfermedad renal, esteato hepatitis no alcohólica, colelitiasis, osteoartritis y alteraciones en la reproducción. Existen estudios recientes que asocian la obesidad mórbida con un mayor riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer, enfermedad esofágica por reflujo, nefrolitiasis y enfermedad de Alzheimer. La obesidad no sólo genera un impacto sobre la morbimortalidad, sino también sobre la calidad de vida de aquellos que la padecen. (6)

El sobrepeso y la obesidad se encuentran actualmente entre los principales factores de riesgo de muerte y de carga de enfermedad a nivel mundial. Se estima que cada año fallecen alrededor de 3,4 millones de personas adultas como consecuencia del exceso de peso y que el 44% y 23% de la carga de enfermedad por diabetes y cardiopatías isquémicas, respectivamente, pueden atribuirse a dicha causa. (7)

El riesgo relativo de mortalidad asociado con el aumento de los niveles de IMC es mayor en los hombres comparados con las mujeres y en los más jóvenes comparados con los grupos de mayor edad. Sin embargo, el riesgo absoluto de muerte asociado con la obesidad es todavía mayor en los grupos de más edad. (8) (9)

La obesidad es un factor de riesgo particularmente importante en el desarrollo de la diabetes tipo 2. Si se compara el IMC de menos de 22 kg/m², un IMC mayor de 35 kg/m² aumenta 41 veces en los hombres y 30 veces en las mujeres el odds-ratio (OR) de desarrollar diabetes tipo 2, en diez años. (10)

La ubicación de la grasa en el organismo es, como se mencionó, un factor pronóstico importante. Esto tiene mayor relevancia aún, a medida que la edad avanza; con mayor riesgo cardiovascular en aquellos con acumulación de grasas central o visceral (medido por la circunferencia de la cintura). (11)

Riesgo relativo (RR) de comorbilidades asociadas a la obesidad:

-RR >3 para: DMT2, litiasis vesicular, esteatosis hepática no alcohólica, dislipemia, síndrome metabólico, apnea del sueño.

-RR 2-3 para: enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, HTA, osteoartritis.

-RR 1-2 para: cáncer (de mama, endometrial, colorrectal, hepático, prostático, biliar), alteraciones hormonales reproductivas, alteraciones en la fertilidad (anovulación, disminución de niveles de testosterona), dolor lumbar, aumento de riesgo anestésico. (12)

Beneficios de la pérdida de peso

En una revisión sistemática de estudios observacionales se evidenció que una pérdida de peso (PP) intencional en hombres o mujeres adultos diabéticos, se asoció a una reducción significativa de la mortalidad total RR=0,75 (IC 95% 0,68 – 0,84). En mujeres adultas con alguna enfermedad relacionada con la obesidad, se asoció (más allá de la cantidad de PP) con una reducción de mortalidad total. En el caso de PP < 9 kg: RR=0,80 (IC 95% 0,68 – 0,90); PP > 9 kg: RR= 0,80 (IC 95% 0,71 – 0,92), mortalidad por cáncer, con una PP < 9 kg: RR= 0,62 (IC 95% 0,43 – 0,93); PP > 9 kg: RR= 0,72 (IC 95% 0,52 – 0,97) y DMT2, con una PP < 9 kg: RR= 0,55 (IC 95% 0,38 – 0,82); PP > 9 kg: RR=0,67 (IC 95% 0,53 – 0,90). No se observó lo mismo en el caso de la mortalidad cardiovascular: con una PP < 9 kg: RR=0,92 (IC 95% 0,74 – 1,12); PP > 9 kg: RR= 0,92,(IC 95% 0,77 – 1,08). (13)

Con relación a las comorbilidades asociadas:

Mejora del perfil lipídico: reducción de los niveles de colesterol total en 8.12 mg/dl (IC 95% 13.14 a 3.09 mg/dl); LDL-colesterol en 5.02 mg/dl (IC 95%: de 0,00 a 10.05 mg/dl) y triglicéridos en 7.34 mg/dl (IC del 95%: 11.98 a 2.32 mg/dl). A su vez fueron efectivas para elevar el HDL-colesterol en 2.32 mg/dl (IC 95% 1.16 a 3.48 mg/dl). Poobalan encontró que por cada 10 kg de PP hay un descenso de 0,23 mmol/l del colesterol total. (12)

Mejora de presión arterial: reducción PAS 3,78 mmHg, (IC 95%: 5,53 a 2,03) y PAD 3,44 mmHg, (IC 95%: 4,86 a 2,01). La PP promedio de 5 kg se asocia con una reducción de la presión arterial sistólica (PAS) de 3,8 – 4,4 mmHg y de la presión arterial diastólica (PAD) de 3,0-3,6 mmHg a 12 meses. Aucott et al 2005, en su MA observó que por cada 10 kg de PP hay un descenso de 4,6 mmHg de PAD y 6,0 mmHg de PAS a dos años. Neter et al 2006, en otro MA, encontró que cada 10 kg de PP hay un descenso de 9,2 mmHg (IC 95% 5,5 – 12,8) de PAD y 10,5 mmHg de PAS (IC 95% 6,6 – 14,3). (12)

Mejora de la Resistencia a la insulina: disminución glucosa plasmática en ayunas de 5.04 mg/ dl (95%: 8.47 a 1.62 mg/dl). Control glucémico: la PP promedio de 5 kg se asocia con una reducción en la glucemia en ayunas de 0,02 mmol/L en personas obesas con DMT2. Se demuestra un descenso de 0,04 mmol/l de glucemia en ayunas por cada 10kg de PP.

Asma: en personas asmáticas no fumadoras, con cambio medio de peso - 11,3% en rama activa, +2,2% rama control se observa: espirometría: mejoría del VEF1 +7,6% (IC 95% +1,5% a +13,8%, p = 0,02) y CVF +7,6% (IC 95% +3,5% a +11,8%, p = 0,001). Estabilidad clínica: número de exacerbaciones asmáticas a un año en rama activa 1 (mediana), rango 0 – 4, en rama control 1 (mediana), rango 0 – 7, p=0,001. (12)

Discapacidad asociada a Osteoartritis: en un metanálisis de 4 ECAS, con un n= 464, con la PP promedio de 6,1 kg (IC 95% 4,7-7,6) se observa beneficio en dolor, con un tamaño del efecto de 0,20 (IC 95% 0 – 0,39), y se observa beneficio en discapacidad física con un tamaño del efecto de 0,23 (IC 95% 0,04 – 0,42). (12)

Apnea del sueño (ECA n= 28 personas obesas con apnea del sueño): en pacientes con PP \geq 5 kg, el índice de apnea se redujo de $35,1 \pm 5,2$ a $9,3 \pm 2,9$ apneas / hr (p < 0.00001), y la duración media de apnea, de $24,2 \pm 2,3$ a $18,8 \pm 1,7$ seg. (12)

Gota – uricemia (ECA n= 71 personas con obesidad severa): para el peso promedio $110,1 \pm 2,8$ kg al inicio del estudio, $97,7 \pm 2,4$ a 30 meses, y $99,9 \pm 2,6$ kg a 54 meses, la uricemia descendió a 410 ± 24 μ mol/L, 345 ± 24 μ mol/L, y 399 ± 24 μ mol/L en esos tiempos. (12)

En la Argentina se estimó que, si la prevalencia de sobrepeso y obesidad se hubiera mantenido en valores como los observados en 2005, en el año 2013 se hubieran evitado el 5,5% de las muertes ocurridas en adultos, que representan cerca de 18.000 fallecimientos. Según datos de un estudio publicado en 2010, el exceso

de peso en nuestro país implicó durante ese año una pérdida de 596.704 años de vida saludables. (7)

Opciones terapéuticas disponibles en Argentina

Las opciones terapéuticas para el tratamiento del sobrepeso-obesidad incluyen una serie de medidas de indicación escalonada, que se describirán y que se encuentran alineadas con las expuestas en la Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Obesidad en el adulto (GPCO) del MSN Argentina.

En el primer escalón se encuentra el tratamiento no farmacológico que incluye modificaciones dietarias, ejercicio y modificación conductual (soporte psicológico). La asociación de las mismas ha demostrado beneficios en el corto y mediano plazo. Estudios muestran que la mayoría de las personas que logran un descenso de peso mayor al 10% recuperan 1/3 de ese peso perdido al año y casi todos a los 5 años. (14) En el último escalón y para un grupo particular de personas con obesidad se encuentra la cirugía bariátrica. Esta es una opción terapéutica para personas con un IMC > a 35 con comorbilidades mayores asociadas, o IMC > a 40, con o sin ellas.

Los procedimientos quirúrgicos (BPG, Sleeve, Derivación biliar pancreática y sus variantes) han demostrado tasas de éxito a largo plazo, con una mortalidad operatoria menor al 1% y bajo índice de complicaciones en el corto y mediano plazo. Muestran además una importante mejoría de las comorbilidades asociadas a la obesidad (fundamentalmente la diabetes).

La mejoría de las comorbilidades fue, en el estudio de Sjöström, más frecuente en el grupo de cirugía vs. el tratamiento convencional a los 10 años. Los OR por comorbilidades son: hipertensión OR=1.68, (p=0.02), diabetes OR=3.45, (p=0.001), hipertrigliceridemia OR=2.57, (p<0.001), bajo HDL OR=2.35, (p=0.001), e hiperuricemia OR=2.37, (p <0.001). (15)

En el medio queda el escalón del tratamiento farmacológico. La recomendación incluye a personas con IMC > a 30 o bien > a 27 con comorbilidades. El tratamiento farmacológico es el segundo escalón de tratamiento y siempre debe ser indicado en personas que estén realizando cambios en el estilo de vida (tratamiento convencional: dieta + ejercicio con o sin tratamiento conductual).

En nuestro país la única droga disponible aprobada por ANMAT para el tratamiento del sobrepeso-obesidad es el Orlistat (inhibidor de la absorción intestinal de grasas).

Tabla 3: Niveles de intervención terapéutica:

IMC		CC		Presencia de comorbilidades
		-88cm mujer -102cm varón	+88cm mujer +102cm varón	
SP	25 – 29,9			
O I	30 – 34,9			
O II	35 – 39,9			
O III	+ 40			

- **Control de Salud. HC.** Evaluar antecedentes, investigar condición y/o enfermedad asociada a la obesidad. Educar sobre estilos de vida saludables: 1. Orientación y educación alimentaria. 2. Sugerir programa de actividad física regular 3-4 veces por semana. 3. Evitar tabaco, alcohol, sal. Fomentar sueño reparador y controlar factores de estrés. Frecuencia de controles: bianual.
- **Lo anterior + controles periódicos de salud + plan alimentario hipocalórico y de actividad física.** Evaluar apoyo psicológico.
- **Lo anterior + evaluación de requerimiento de tratamiento farmacológico.**

- **Lo anterior + evaluar incorporar cirugía bariátrica.** (12)

Comentarios finales sobre la condición de salud y su tratamiento

La obesidad es una enfermedad crónica, por lo tanto, requiere tratamiento a largo plazo, de modo similar a la hipertensión y a la diabetes.

La seguridad a largo plazo de los fármacos contra la obesidad es un tema controversial. Esto es particularmente importante debido a los antecedentes en la evidencia, que vinculan la fenfluramina y la dexfenfluramina con valvulopatías e hipertensión pulmonar, a la sibutramina con incremento del riesgo cardiovascular y al rimonabant con efectos adversos psiquiátricos graves. Estos fármacos fueron retirados de la comercialización.

La pérdida de peso del 5% al 10% se asume como suficiente para lograr una mejora significativa de factores de riesgo Cardiovascular (CV), enfermedad renal y artrosis.

Características de la tecnología

Descripción: La naltrexona es un antagonista competitivo de los receptores opioides m (mu), k (kappa) y d (delta). El bupropion es un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina. Estudios preclínicos sugirieron que los dos fármacos de esta asociación pueden actuar en dos áreas cerebrales diferentes, involucradas en la regulación de la ingesta calórica: el hipotálamo (centro regulador del apetito), y el circuito dopaminérgico mesolímbico (sistema de recompensa). Se postula que estos dos componentes presentan una acción sinérgica para la reducción de la ingesta de alimentos (asociación naltrexona/bupropion= NB32) (16)

Indicaciones

En los países en los que se encuentra aprobada, esta asociación se indica como adyuvante al tratamiento dietario hipocalórico y a un plan de actividad física aumentada, en el manejo crónico de personas adultas obesas con IMC de 30 kg/m² o con sobrepeso: IMC 27 kg/m² con por lo menos una comorbilidad relacionada al sobrepeso: hipertensión, diabetes tipo 2 o dislipemia. (16)

Consideraciones sobre los desenlaces analizados

Los resultados clínicos (también denominados y usados como sinónimos en este reporte: desenlaces clínicos, puntos finales o *outcomes*) pueden ser “duros”, o “finales” o por otro lado, “intermedios”, “proxys” o “surrogados”. Se considera que los resultados finales, como mortalidad relacionada a la patología y mortalidad por todas las causas son los que menos riesgo de sesgo presentan, y son los relevantes desde el punto de vista de los beneficios o riesgos en salud, y por ende son los más recomendables al evaluar una tecnología sanitaria.

Los desenlaces clínicos intermedios o surrogados son aquellos que se usan para reemplazar el desenlace final relevante. Pueden ser marcadores

bioquímicos, valor de tensión arterial, por ejemplo, y se espera que predigan el efecto clínico de la tecnología evaluada por asociaciones epidemiológicas, fisiopatológicas o terapéuticas.

En algunos casos, dependiendo de la naturaleza de la condición estudiada, la inclusión de los desenlaces finales no es posible por no estar disponibles los datos, por ejemplo, por tiempo insuficiente de seguimiento de los estudios. En estas ocasiones se debe tener precaución en la interpretación de los resultados intermedios y su extrapolación a resultados finales. (17)

En este informe de respuesta rápida de ETS, de no poder conseguirse datos de puntos finales duros (sobrevida global, mortalidad de causa cardiovascular o mortalidad por todas las causas, diabetes, eventos adversos cardiovasculares severos y eventos adversos psiquiátricos, calidad de vida relacionada a la obesidad); se incluirán desenlaces *de efectividad* intermedios.

Los desenlaces intermedios propuestos son: porcentaje de pacientes que reducen 5% y 10% de peso, circunferencia de cintura, valor de glucemia en ayunas, valor de presión arterial diastólica, sistólica y valor de triglicéridos plasmáticos. La correlación de estos resultados con beneficios o riesgos finales para los pacientes se ha revisado con profesionales expertos temáticos de la Dirección de Enfermedades Crónicas No Transmisibles y se acepta que son válidos desde el punto de vista clínico y epidemiológico.

Pregunta de investigación

En pacientes con obesidad (IMC>30) sin comorbilidades, o en pacientes con sobrepeso (IMC>27 con comorbilidades), el uso de la asociación naltrexona/bupropion es efectivo y seguro en comparación con el tratamiento habitual?

Pregunta en formato PICO:

P: pacientes mayores de 18 años que presenten:
sobrepeso (BMI>27) con comorbilidades,
u obesidad (BMI>30) con o sin comorbilidades

I: combinación naltrexona/bupropion (NB) en dosis de naltrexona 32 mg, bupropion 360 mg/día.

C: Dieta+actividad física/placebo

Nota sobre el comparador: El tratamiento farmacológico aprobado en Argentina, orlistat, no resulta de fácil acceso ni adecuadamente aceptado por la población, y por ende está escasamente difundido en nuestro medio; según la valoración de los expertos en el tema. Se decidió tomar como comparador al tratamiento habitual no farmacológico: dieta y ejercicio físico/placebo.

O:

Efectividad: - Descenso de peso de 5% o mayor, seguimiento a 1 año
- Descenso de peso de 10% o mayor, seguimiento a 1 año
- Calidad de vida
- Reducción de co-morbilidades (desenlaces acordados como relevantes con profesionales expertas temáticas): Circunferencia abdominal, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, Glucemia en ayunas, triglicéridos plasmáticos.

Seguridad:

- Abandono del tratamiento debido a efectos adversos
 - Efectos adversos psiquiátricos
 - Efectos adversos cardiovasculares severos

El bupropion es utilizado para otras indicaciones (como antidepresivo y como adyuvante en cesación tabáquica). La evaluación de la seguridad de este fármaco podría incluir datos provenientes de estudios en los que fue empleado para otras indicaciones. Sin embargo, debido a que la dosis habitual para las mismas es *menor* que la utilizada para el manejo de la obesidad (300 mg/día vs 360 mg/día respectivamente) se decidió que no era apropiado incluir datos provenientes de esos estudios, ya que podría subestimarse la incidencia de efectos adversos.

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica llevada a cabo por dos investigadores de manera independiente en los siguientes sitios de búsqueda:

Medline/Pubmed, Epistemonikos, TripDataBase, Cochrane Library y Clinical Trials.gov.

También se buscaron recomendaciones y políticas de aprobación en FDA, EMA, CRD York.

Las palabras clave utilizadas fueron: obesity, naltrexone, bupropion. Las estrategias de búsqueda completas y los artículos encontrados y seleccionados se encuentran en el anexo N°2.

Criterios de inclusión

Para *efectividad*: se incluirán estudios que incluyan la asociación naltrexona/bupropion (NB) para el tratamiento de la obesidad; cuyo diseño corresponda a revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías de práctica clínica, informes de ETS, y estudios primarios: Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados (ECCAs); con un período de seguimiento de 12 meses (52 semanas) o mayor, por sugerencia de expertos temáticos, debido a la naturaleza crónica de la condición.

Para *seguridad* se incluirán todos los diseños mencionados para efectividad y también estudios observacionales que contemplen la asociación NB, para la indicación obesidad/sobrepeso y para otras indicaciones.

Criterios de exclusión

Se excluirán para efectividad diseños diferentes de ECCA, análisis secundarios de cohortes repetidas, estudios con periodo de seguimiento menor a 52 semanas. Estudios que no reporten datos sobre los puntos finales incluidos.

Características de los estudios incluidos:

Se encontró una Revisión sistemática del año 2016 (Khera 2016: Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis). Este trabajo comparó efectividad y

seguridad a 1 año, de 5 tratamientos farmacológicos: fentermina/topiramato; liraglutida; naltrexona/bupropion; lorcaserina; y orlistat.

Los puntos finales de efectividad fueron:

- Proporción de pacientes que perdieron 5% o más de su peso corporal,
- Proporción de pacientes que perdieron 10% o más de su peso corporal,
- Magnitud de descenso de peso.

El punto final de seguridad fue:

- Proporción de pacientes que abandonaron la terapia debido a eventos adversos. Éstos fueron: Trastornos gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos, constipación; del sistema nervioso central: cefalea, trastornos psiquiátricos y depresión; alteraciones metabólicas: diabetes e hiperglucemia.

Cabe mencionarse que los autores destacaron que los eventos adversos serios no fueron definidos ni reportados de manera consistente en los estudios primarios incluidos. (18)

Estudios Primarios:

Se recuperaron los estudios primarios incluidos en la revisión mencionada, a fin de extraer los datos sobre los puntos finales no reportados en trabajo de Khera y seleccionados para este informe de ETS: Circunferencia abdominal, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, Glucemia en ayunas, triglicéridos plasmáticos, calidad de vida asociada a la obesidad y eventos adversos psiquiátricos. Las características de estos estudios primarios incluidos se detalla en las tablas a continuación:

Tabla 4: Características de los estudios incluidos- Greenway 2010 (19)

Diseño	("COR-I"): ECCA fase III, doble ciego, controlado con placebo, a 56 semanas. Estudio multicéntrico, realizado desde Octubre 2007 a Mayo 2009.
Población	Pacientes de 18 a 65 años con BMI 30 a 45 kg/m ² sin comorbilidades o pacientes con BMI 27 a 45 kg/m ² con dislipidemia y/o hipertensión arterial controladas. Se excluyeron pacientes con Diabetes. Fueron aleatorizados 1742 pacientes (relación 1:1:1 para las ramas dos dosis diferentes de la droga y control con placebo). La edad promedio fue de 44 años, con una proporción de mujeres de 85%, de raza blanca en el 75% de los casos y con un BMI promedio de 36.
Intervención	<i>Intervención:</i> Naltrexona-Bupropion en dosis escaladas entre la semana 1 y la 4 - Rama 1: Naltrexona 32 mg -bupropion 360 mg/día. - Rama 2: Naltrexona 16mg/día- bupropion 360 mg. <i>Control:</i> Placebo.
Desenlaces	Puntos finales Primarios: - Porcentaje de cambio del peso corporal a la semana 56 - Proporción de pacientes que lograron disminuir 5% del

	<p>peso corporal de base a la semana 56.</p> <p>Puntos finales Secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporción de pacientes que redujeron 10% o más o 15% del peso basal. - Cambios en los factores de riesgo cardiometabólico. - Presión arterial Sistólica y Diastólica, frecuencia cardíaca. - Apetito, control de la ingesta y antojos de comida reportados por los pacientes a través de cuestionarios estructurados. - Síntomas depresivos, evaluados con la escala IDS-SR. - Calidad de vida relacionada al peso corporal valorada mediante la herramienta IWQOL-Lite (Weight on Quality of Life.Lite).
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> - No se evaluaron los eventos adversos cardiovasculares serios como punto final. Sin embargo se describen 3 en el texto (un episodio de derrame pericárdico en el grupo placebo, uno de insuficiencia cardíaca en el grupo que recibió 32 mg de naltrexona y un evento de muerte cardiovascular por infarto agudo de miocardio, en la rama 32 mg de naltrexona, en un paciente que presentaba múltiples factores de riesgo cardiovascular). Estos eventos adversos no fueron considerados relacionados al tratamiento por los investigadores. - Sólo 50% de los pacientes completaron el seguimiento. La pérdida de pacientes fue similar en las dos ramas, pero las causas diferentes. Sin embargo se realizó análisis de sensibilidad considerando el total de pacientes aleatorizados que tuvieran al menos una medición basal de peso y se imputó dicha medida en el total del seguimiento aunque el paciente hubiera abandonado el estudio. (de esta forma se analizó el 84% de los pacientes)

Tabla 5: Características de los estudios incluidos- Wadden 2011 (20)

Diseño	<p>("COR-BMOD"): ECCA, multicéntrico, controlado con placebo.</p> <p>Diseñado para valorar eficacia.</p> <p>Tiempo de seguimiento 56 semanas.</p>
Población	<p>Pacientes de 18 a 65 años con BMI 30 a 45 kg/m² sin comorbilidades o pacientes con BMI 27 a 45 kg/m² con dislipidemia y/o hipertensión arterial controladas. Se excluyeron pacientes con Diabetes.</p> <p>Fueron aleatorizados 793 pacientes, con una relación 1:3 (placebo/NB).</p> <p>La edad promedio fue de 46 años, con una proporción de mujeres de aproximadamente 90%, de raza blanca en el 73.8% de los casos entre los controles y 68.5% en el grupo NB. El BMI promedio fue de 37 (DS 4.2) entre los controles y 36.3 (DS 4.2) en el grupo NB.</p>

Intervención	<p><i>Intervención:</i> Naltrexona-Bupropion 32/360 mg/día (en dos dosis diarias). La dosis se escaló durante 4 semanas. <i>Control:</i> Placebo.</p> <p>Ambos grupos recibieron además como co-intervención: un programa grupal intensivo de modificación del comportamiento (Behavioral Modification)</p>
Desenlaces	<p>Puntos finales Primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje de cambio del peso corporal a la semana 56. - Proporción de pacientes que lograron disminuir 5% del peso corporal de base a la semana 56. <p>Puntos finales Secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporción de pacientes que redujeron 10% o más o 15% del peso basal. - Cambios en los factores de riesgo cardiometabólico (circunferencia de cintura, glucemia en ayunas, triglicéridos, colesterol LDL y HDL, insulinemia, PCR). - Presión arterial Sistólica y Diastólica, frecuencia cardíaca. - Apetito, control de la ingesta y antojos de comida reportados por los pacientes a través de cuestionarios estructurados. - Calidad de vida relacionada al peso corporal valorada mediante la herramienta IWQOL-Lite (Weight on Quality of Life.Lite). - Síntomas depresivos, evaluados con la escala IDS-SR.
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> - Se reportaron dos eventos adversos serios en el grupo NB que fueron considerados posiblemente relacionados al tratamiento, (episodios de colecistitis) y se atribuyeron al descenso de peso marcado. No se reportaron muertes durante el estudio. No se evaluaron los eventos adversos cardiovasculares serios como punto final. - Pérdida elevada de seguimiento en a ambas ramas (41.6% en placebo y 42.1% en NB) pero por diferentes causas.

Tabla 6: Características de los estudios incluidos -Apovian 2013 (21)

Diseño	<p>("COR-II"): ECCA fase III, doble ciego, controlado con placebo, a 56 semanas. Estudio multicéntrico, realizado desde Diciembre 2007 a Junio 2009.</p>
Población	<p>Pacientes de 18 a 65 años con BMI 30 a 45 kg/m² sin comorbilidades o pacientes con BMI 27 a 45 kg/m² con dislipidemia y/o hipertensión arterial controladas. Se excluyeron pacientes con Diabetes. Fueron aleatorizados 1496 pacientes. La edad promedio fue de 44 años, con una proporción de mujeres de 85%, de raza blanca en el 75% de los casos y con un BMI promedio de 36.</p>

Intervención	<p><i>Intervención:</i> Naltrexona/bupropion 32/360 mg/día dividido en dos dosis diarias. Escalando la dosis en las primeras 4 semanas. En la semana 28 los pacientes que habían perdido menos de 5% del peso fueron re aleatorizados para continuar con NB 32 o subir la dosis de naltrexona a 48 mg/día, con igual dosis de bupropion.</p> <p><i>Comparador:</i> placebo</p>
Desenlaces	<p>Puntos finales Primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje de cambio del peso corporal a la semana 56 - Proporción de pacientes que lograron disminuir 5% del peso corporal de base a la semana 56. <p>Puntos finales Secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporción de pacientes que redujeron 10% o más del peso basal. - Cambios en los factores de riesgo cardiometabólico. - Apetito, control de la ingesta y antojos de comida reportados por los pacientes. - Síntomas depresivos.(evaluados con la escala IDS-SR) - Calidad de vida relacionada al peso corporal en la semana 28.
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> - El análisis se realizó por Intención de Tratar, sobre el total de pacientes que tuvieron al menos una medición de peso posterior a la asignación (92% en el grupo placebo y 82.4% en el grupo intervención). - El total de los pacientes se incluyeron en el análisis de seguridad. - Los puntos finales de seguridad y eventos adversos no incluyeron efectos adversos cardiovasculares serios.

Tabla 7: Características de los estudios incluidos- Hollander 2013 (22)

Diseño	("COR-DM"): ECCA multicéntrico, controlado con placebo.
Población	<p>Pacientes de 18 a 70 años con BMI 27 a 45 kg/m² con Hb A1c entre 7 y 10% y glucemia en ayunas de < 270 mg/dl, tratados o no con hipoglucemiantes orales, en este último caso se requirió que las dosis permanecieran estables en los últimos 3 meses previos al estudio.</p> <p>Fueron aleatorizados 505 pacientes. La edad promedio fue de 54 años, con una proporción de mujeres de 53% en la rama control y 58% en la rama NB, la población fue de raza blanca en un porcentaje cercano al 80% en ambos grupos y con un BMI promedio de 36.4 (DS 4.5).</p> <p>Aproximadamente el 76% de los pacientes recibían al menos una droga hipoglucemiante.</p> <p>La glucemia en ayunas promedio fue de 164 (DS44.5) en el grupo control y 160 (DS41.3) en la rama NB.</p>
Intervención	<p><i>Intervención:</i> Naltrexona/bupropion 32/360 mg/día. Escalando la dosis en las primeras 4 semanas.</p>

	<i>Comparador: placebo</i>
Desenlaces	<p>Puntos finales Primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje de cambio del peso corporal a la semana 56. - Proporción de pacientes que lograron disminuir 5% del peso corporal de base a la semana 56. <p>Puntos finales Secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporción de pacientes que redujeron 10% o más del peso basal. - Cambios en los factores de riesgo cardiometabólico (circunferencia de cintura, glucemia en ayunas, triglicéridos, colesterol LDL y HDL, insulinemia, PCR). - Presión arterial. - Cambios en el control glucémico valorados a través de: modificación de los niveles de HbA1c, glucemia e insulinemia en ayunas, resistencia a la insulina, valorada mediante HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), porcentaje de pacientes que alcanzaron HbA1c <7% o modificación en las dosis de hipoglucemiantes orales. - Síntomas depresivos (evaluados con la escala IDS-SR).
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> - Los puntos finales de seguridad y eventos adversos no incluyeron efectos adversos cardiovasculares serios. - Elevada proporción de pérdidas de seguimiento en ambos grupos (41.2% en la rama placebo y 47.8% en NB), pero los motivos fueron diferentes en ambas ramas.

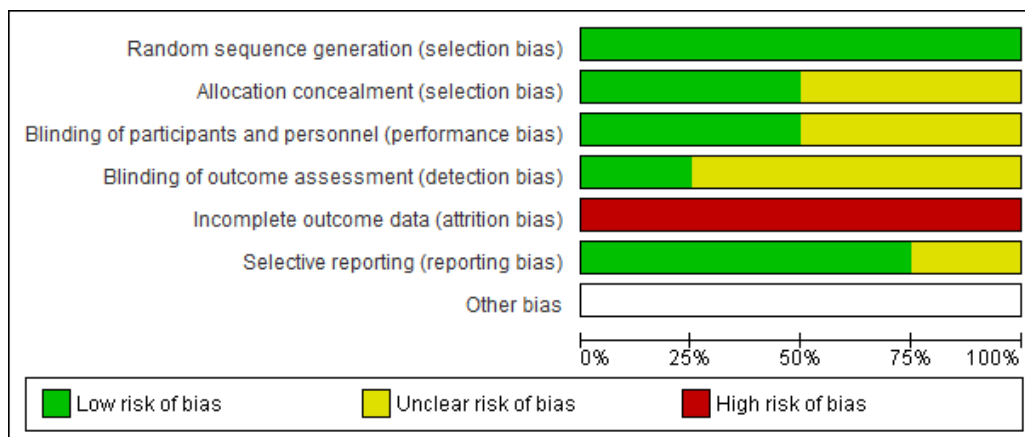
Valoración de la calidad

Se utilizó la herramienta PRISMA para la evaluación del riesgo de sesgos del metaanálisis encontrado (Khera 2016)

El estudio realizado por Khera y cols (2016) fue considerado de calidad alta según la herramienta PRISMA. (ver anexo III-a). Sin embargo los autores mencionan que la confianza en el cuerpo de la evidencia se ve reducida por el riesgo alto de sesgo de los estudios debido a la importante magnitud de pérdida de seguimiento (entre 35 y 40% de los pacientes en todos los ensayos incluidos).

La valoración de la calidad de los estudios primarios incluidos se llevó a cabo de manera independiente por dos revisoras. Se utilizó la herramienta Cochrane para la detección de sesgos (ver Anexo 3-b). Los puntos de desacuerdo se resolvieron por consenso. La tabla 8 muestra la valoración global de la calidad.

Tabla 8: Valoración global de la calidad



En la tabla 9 por otro lado, se muestra la valoración del riesgo de sesgos para cada estudio incluido:

Tabla 9: Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Apovian 2013	+	+	+	?	-	+	
Greenway 2010	+	+	+	+	-	+	
Hollander 2013	+	?	?	?	-	+	
Wadden 2011	+	?	?	?	-	?	

Resultados

De efectividad:

Punto final:

- **Porcentaje de pacientes que logra el descenso del 5% del peso corporal, a 56 semanas.** Se toman los resultados del metanálisis realizado por Khera y cols en el año 2016. La comparación directa para este resultado entre NB y placebo incluyó los 4 estudios primarios: Greenway 2010, Wadden 2011, Hollander 2013 y Apovian 2013, con un total de pacientes de 3399. El resultado del análisis muestra que el 55% de pacientes que recibieron el tratamiento con Naltrexona-bupropion alcanzó la reducción del 5% de peso a la semana 56, vs el 23% de los pacientes que recibieron con placebo (OR, 3.96; IC 95%, 3.03–5.11). Este resultado resultó significativo desde el punto de vista estadístico.
- **Porcentaje de pacientes que logra el descenso del 10% del peso corporal, a 56 semanas.** Se toman los resultados del metanálisis realizado por Khera y cols en el año 2016 e incluye los 4 estudios primarios mencionados en el punto final anterior, con un total de 3399 pacientes. El resultado del análisis mostró un OR de 4.11 con un IC95% de 2.8 a 6.05, lo que implica un resultado significativo desde el punto de vista estadístico en favor de las ramas que recibieron NB32 en comparación con las ramas que recibieron placebo.

Resultados de los puntos finales *Marcadores de riesgo metabólico*, en cada estudio:

- **Circunferencia abdominal:**

Tabla 10: Resultados de los estudios para Circunferencia abdominal

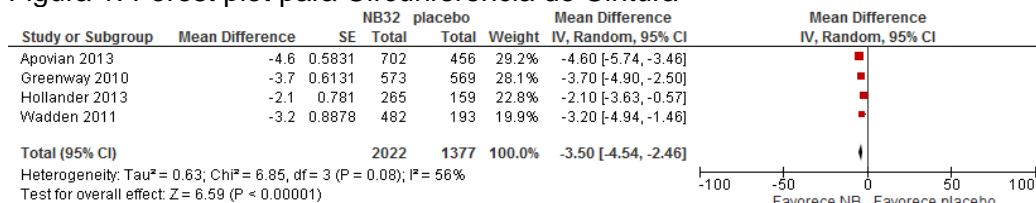
Estudio	Rama placebo	Rama NB	Significancia estadística
Greenway 2010 (19)	2,5 cm (IC95% - 3.3 a -1.6)	-6,2 cm (IC95% - 7.1 a -5.4)	si p<0.001
Wadden 2011 (20)	-6.8 cm (IC95% - 8.3 a -5.3)	-10 cm (IC95% - 10.9 a -9.0)	si p<0.001
Apovian 2013 (21)	-2.1 cm (IC95% +/- 0.5)	-6.7 cm (IC95% +/- 0.3)	si p<0.001
Hollander 2013 (22)	-2.9 cm +/- 3.4 SE	-5 cm +/- 0.5 SE	si p<0.006

En los cuatro estudios encontrados el punto final reducción de la Circunferencia abdominal mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, en favor del grupo que recibió el tratamiento activo.

Se realizó un metaanálisis de los datos usando el programa de uso libre de la Colaboración Cochrane Review Manager 5.3, con el método estadístico Genérico de la Varianza Inversa, y el modelo de efectos aleatorios.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Figura 1: Forest plot para Circunferencia de Cintura



La combinación de los datos provenientes de los 4 estudios, con un total de 3399 pacientes mostró una media en la diferencia en la circunferencia de la cintura, en cm, de -3.50 (IC95% -4.54 a -2.46) cm en favor de la asociación NB32 en comparación con los grupos que recibieron placebo. Esta diferencia en cm es significativa desde el punto de vista estadístico. La heterogeneidad estadística tiene un valor de I² de 56%, lo que refleja un grado moderado. Sin embargo en el estudio de Wadden los valores absolutos de reducción de circunferencia abdominal de ambas ramas son marcadamente superiores a los de los otros estudios, lo que puede reflejar el efecto de una co-intervención (programa grupal intensivo de modificación del comportamiento -Behavioral Modification-) no realizada en los demás estudios.

La diferencia entre los dos grupos fue considerada significativa desde el punto de vista clínico, sin embargo se destacó que no se halló una correlación entre la reducción de la circunferencia abdominal y las diferencias halladas en los otros parámetros de riesgo metabólico, como es esperable según la experiencia clínica.

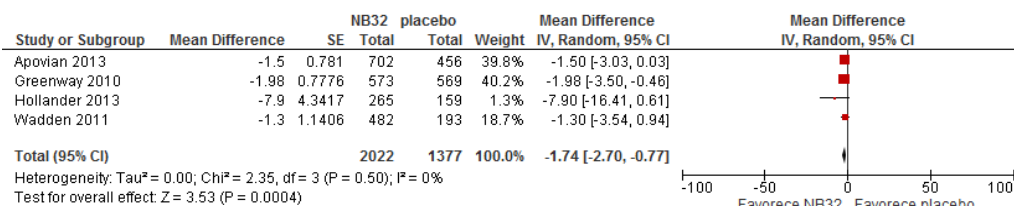
- **Glucemia en ayunas:**

Tabla 11: Resultados de los estudios para Glucemia en ayunas

Estudio	Rama placebo	Rama NB	Significancia estadística de la diferencia
Greenway 2010 (19)	-0,18 mmol/L (IC95% -0.24 a -0.12)	-0.07 (IC95% -0.13 a -0.01)	no. p= 0.014
Wadden 2011 (20)	-6.8 mg/dL (IC95% -8.3 a -5.3)	-10 mg/dL (IC95% -10.9 a -9.0)	si. p<0.001
Apovian 2013 (21)	-1.3 mg/dL (IC95% +/- 0.6)	-2.8 mg/dL (IC95% +/- 0.5)	no. p=0.051
Hollander 2013 (22)	-4 mg/dL +/- 3.4 SE	-11.9 mg/dL +/- 2.7 SE	no. p= 0.065

Se realizó un metaanálisis de los datos usando el programa de uso libre de la Colaboración Cochrane Review Manager 5.3, con el método estadístico Genérico de la Varianza Inversa, y el modelo de efectos aleatorios. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Figura 2: Forest plot para Glucemia en ayunas



La combinación estadística de los datos provenientes de los 4 trabajos incluidos, con un total de 3399 pacientes, muestra una diferencia en las medias de los valores de glucemia plasmática en ayunas de -1.74 (IC95% -2.70 a -0.77). Esta diferencia no fue valorada como significativa desde el punto de vista clínico.

La heterogeneidad estadística tiene un valor de 0%, no significativo. Es decir, la heterogeneidad estadística entre los estudios para este desenlace no es significativa.

Debido a que en el estudio de Hollander 2013 la población incluía pacientes diabéticos se decidió realizar para este punto final, un análisis de sensibilidad, excluyendo los datos de dicho estudio. Esto no modificó los resultados de manera significativa. (diferencia de medias: -1.66 mg/dL, IC95%-2.63, -0.69)- Heterogeneidad: I²: 0%.

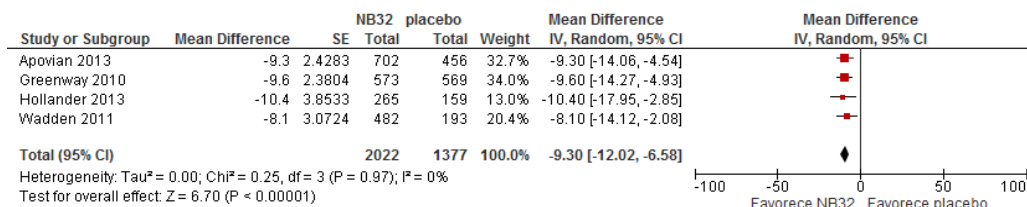
- **Triglicéridos plasmáticos:**

Tabla 12: Resultados de los estudios para Triglicéridos plasmáticos

Estudio	Rama placebo	Rama NB	Significancia estadística de la diferencia
Greenway 2010 (19)	-3.1% (IC95% - 6.6 a 0.6)	-12.7% (IC95% - 15.8 a 9.5)	si. p=0.0001
Wadden 2011 (20)	-8.5% (IC95% - 13.7% a -3%)	-16.6% (IC95% - 19.7% a -13.5%)	si. p=0.004
Apovian 2013 (21)	-0.5% (IC95% - 4.5% a 3.7%)	-9.8% (IC95% - 12.4% a -7.1%)	si. p<0.01
Hollander 2013 (22)	-0.8% (IC95% - 7.0% a 5.8%)	-11.2% (IC95% - 15.6% a -6.6%)	si. p=0.007

Se realizó un metaanálisis de los datos usando el programa de uso libre de la Colaboración Cochrane Review Manager 5.3, con el método estadístico Genérico de la Varianza Inversa, y el modelo de efectos aleatorios. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Figura 3: Forest plot para triglicéridos plasmáticos:



Para el punto final Nivel de Triglicéridos plasmáticos la combinación de los datos provenientes de 4 estudios incluídos, con un total de 3399 pacientes, muestra que la diferencia de la media del nivel de triglicéridos plasmáticos tuvo una reducción de 9.3 % (IC95% de -12.02 a -6.58) en favor del grupo que recibió NB32 en comparación con el grupo que recibió placebo. Esta diferencia fue significativa desde el punto de vista estadístico. Desde el punto de vista clínico, sin embargo, no fue considerada significativa por los expertos temáticos.

La heterogeneidad estadística tiene un valor de I² de 0%, no significativo.

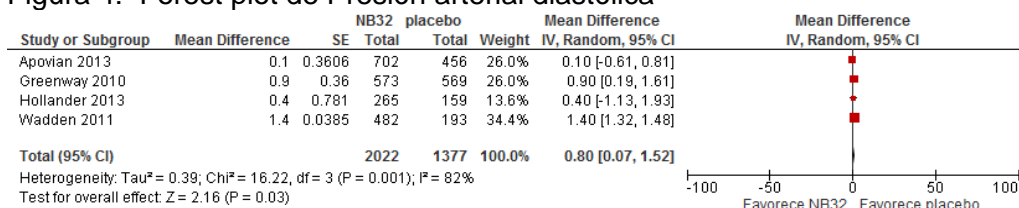
- **Presión arterial diastólica (TAD)**

Tabla 13: Resultados de los estudios para TAD

Estudio	Rama placebo	Rama NB	Significancia estadística de la diferencia
Greenway 2010	-0.9 mmHg (IC95% -1.4 a -0.3)	0 mmHg (IC95% -0.5 a 0.6)	si. p=0.0217 (en favor de placebo)
Wadden 2011	-2.8 +/- 0.5 mmHg	-1.4 +/- 0.3 mmHg	si. p=0.017 (en favor de placebo)
Hollander 2013	-1.5 mmHg +/- 0.6	-1.1 mmHg +/- 0.5	no. p=0.582
Apovian 2013	- 0.3 mmHg +/- 0.3	-0.4 mmHg +/- 0,2	no. p=0.87

Se realizó un metaanálisis de los datos usando el programa de uso libre de la Colaboración Cochrane Review Manager 5.3, con el método estadístico Genérico de la Varianza Inversa, y el modelo de efectos aleatorios. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Figura 4: Forest plot de Presión arterial diastólica



Para el punto final Presión arterial diastólica, la combinación estadística de datos muestra que la media de reducción de la presión arterial diastólica fue de 0.8 mmHg en favor del grupo que recibió placebo. El IC95% es de 0.07 a 1.52, la diferencia es estadísticamente significativa en favor de placebo, pero no relevante desde el punto de vista clínico.

En este desenlace se observa que la heterogeneidad estadística es alta (I² 82%)

Para este punto final se observa una heterogeneidad estadística alta, a expensas de valores muy distintos al resto en el estudio de Wadden 2011 (al excluir del análisis a este estudio la heterogeneidad estadística se reduce a 0%). Como se mencionó previamente, en dicho estudio se realizó una co-intervención, por lo que se sospecha la presencia de heterogeneidad clínica. Los resultados de la medida sumaria para estos desenlaces deben ser tomados en cuenta con mucha precaución.

- Presión Arterial Sistólica (TAS)

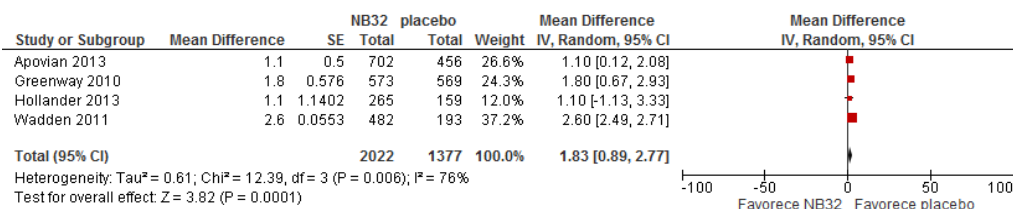
Tabla 14: Resultados de los estudios para TAS

Estudio	Rama placebo	Rama NB	Significancia estadística de la diferencia
Greenway 2010	-1.9 (IC95% -2.7 a -1.2)	-0.1 (IC95% -0.9 a 0.7)	si. p=0.0008 (en favor de placebo)
Wadden 2011	-3.9+/- 0.7 mmHg	-1.3 +/-0.5 mmHg	si. p=0.002 (en favor de placebo)
Hollander 2013	-1.1 mmHg +/- 0.9	0 +/- 0.7 mmhg	no. p=0.297
Apovian 2013	-0.5+/-0.4 mmHg	0.6 +/- 0.3 mmHg	si. p=0.039 (en favor de placebo)

Se realizó un metaanálisis de los datos usando el programa de uso libre de la Colaboración Cochrane Review Manager 5.3, con el método estadístico Genérico de la Varianza Inversa, y el modelo de efectos aleatorios.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Figura 5: Forest plot para Presión Arterial Sistólica



El análisis de los datos provenientes de los 4 estudios incluidos, con un total de 3399 pacientes muestra que mayores valores de presión arterial en la rama que recibió NB32. La medida sumaria obtenida fue de 1.83 mmHg en favor de placebo, con un IC95% de 0.89 a 2.77, diferencia significativa desde el punto de vista estadístico, aunque sin relevancia clínica.

En este desenlace se observa que la heterogeneidad estadística es alta (I² 76% y valor de p de 0.006). Deben tenerse en cuenta las mismas consideraciones sobre la heterogeneidad que para el punto final Tensión Arterial Diastólica.

- Calidad de vida relacionada con la obesidad

De los cuatro estudios primarios incluidos en este trabajo, 3 evaluaron la Calidad de vida relacionada a la obesidad. Los resultados que se comentan a continuación son a 56 semanas.

En el estudio de Greenway 2010 (COR-I) se incluyó la evaluación de la calidad de vida mediante la herramienta Impact of Weight on Quality of Life-lite (IWQOL-Lite). Los pacientes de la rama NB32 mostraron mejores puntuaciones en la escala IWQOL-Lite general que los pacientes asignados a la rama placebo. En los siguientes aspectos la diferencia está reportada como estadísticamente significativa: función física, autoestima, vida sexual y laboral. (19)

En el estudio publicado por Wadden en el 2011 la calidad de vida relacionada con la obesidad fue evaluada con la misma escala IWQOL-Lite. Para la escala global la diferencia entre el grupo que recibió NB32 y el grupo que recibió placebo fue significativa desde el punto de vista estadístico, resultando favorable al grupo que recibió NB32. El porcentaje de cambio en el puntaje total de la escala entre los pacientes que recibieron NB32 fue de +23,9% (IC95% +22 a +25,9%) mientras que en el grupo que recibió placebo fue de +17,7% (IC95% +14,7 a +20,7%). En el estudio de Wadden ambos grupos recibieron como co-intervención el programa de modificaciones conductuales (BMOD).

En análisis exploratorios de las sub escalas también se obtuvieron resultados favorables estadísticamente significativos en los aspectos función física y autoestima. (20)

En el estudio de Apovian 2013 la misma escala IWQOL-Lite fue usada para evaluar la calidad de vida de los pacientes. En la escala global la diferencia en favor del grupo que recibió NB32 fue estadísticamente significativa, así como en los aspectos función física, autoestima y vida sexual. (21)

Los 3 estudios muestran resultados coincidentes en cuanto a la herramienta utilizada, en resultado global y en los aspectos en los que las diferencias fueron significativas.

Resultados de Seguridad:

- **Discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos a un año.** (Punto final compuesto: Trastornos gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos, constipación; del sistema nervioso central: cefalea, trastornos psiquiátricos y depresión; alteraciones metabólicas: diabetes e hiperglucemia). En el metaanálisis de Khera 2016, el análisis de este punto final compuesto da como resultado un OR de 2.6 con un IC95% de 2.15 a 3.14, lo que representa que los pacientes que recibieron la asociación NB abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos de manera significativamente mayor que los pacientes de las ramas que recibieron placebo. (18)

- **Eventos adversos psiquiátricos**

Los eventos adversos psiquiátricos fueron evaluados, en los 4 estudios incluidos, con la herramienta IDS-SR. Esta herramienta es una escala validada ampliamente utilizada para el diagnóstico de síntomas depresivos, a nivel internacional. (23)

En el estudio de Greenway 2010 el estado de ánimo fue evaluado mediante la escala IDS-SR. Se reporta que las ramas que recibieron la asociación en sus dos dosis diferentes no se mostraron aumento en la frecuencia de síntomas depresivos, incluyendo ideaciones suicidas, y el score se reporta como sin cambios clínicamente significativos. (19)

En el estudio de Wadden 2011 el estado de ánimo fue evaluado mediante la escala IDS-SR. No se encontraron diferencias significativas para la mayoría de los ítems del score. Sí se encontró que la depresión fue mayor en el grupo que recibió placebo en comparación con el grupo que recibió NB32 en forma estadísticamente significativa: 2.5% vs 0.3%, $p=0.014$. Por otro lado se reportaron dos episodios de ideación suicida en el grupo placebo, y ninguno en el grupo NB. (20)

En el estudio de Apovian 2013 se evaluaron síntomas depresivos con la escala IDS-SR. No se encontraron diferencias significativas en el score total de IDS-SR. Hubo un evento de ideación suicida en el grupo NB32, que resolvió con la suspensión del tratamiento. (21)

En el estudio de Hollander 2013 no se hallaron diferencias significativas en el score entre ambos grupos al final del seguimiento ni durante el estudio. (22)

Sin embargo en el estudio de Nissen 2016, que tuvo un número de participantes mayor y un período de seguimiento mayor a los estudios primarios mencionados (N total 8910 pacientes, análisis de fin de estudio planificado a 4 años, análisis del interin de 50% Marzo 2015, reclutamiento iniciado en Junio de 2013≈ 2 años) se reportó que 3.1% de los pacientes que recibieron NB32 vs 0.9% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron síntomas psiquiátricos (insomnio, ansiedad, alucinaciones y depresión en conjunto) que llevaron a la discontinuación del tratamiento. Esta diferencia resultó ser significativa desde el punto de vista estadístico ($p<0.01$). En particular el ítem depresión no resultó tener una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico entre ambas ramas. No se reportó en este estudio ideación suicida entre los participantes. (24)

- **Efectos adversos cardiovasculares serios (“MACE”, del Inglés: Major Adverse Cardiovascular Events)**

Se evaluó el estudio diseñado específicamente para la evaluación de efectos adversos cardiovasculares serios:

- El estudio realizado por Nissen y cols en 2016 (“LIGHT Study”) es un ECCA multicéntrico comparado con placebo, doble ciego, diseñado específicamente para evaluar efectos adversos cardiovasculares serios. Diseño de no inferioridad. Grupos 1 a 1, diseño cruzado inicial: 1 semana NB seguido de 1 semana de placebo y 1 semana de placebo seguido de 1 semana de NB. Luego los pacientes elegibles fueron randomizados 1 a 1, placebo vs NB. escalonada de 1 a 4 tabletas durante la semana 1 a 4. Duración estimada del estudio: entre 2 y 4 años.

Población: pacientes obesos o con sobrepeso con riesgo cardiovascular aumentado: antecedente de evento CV

Intervención: Naltrexona/bupropion- naltrexona 32 mg/día- bupropion 360 mg

Comparador: placebo

Outcomes- Puntos finales:

Primario: punto final compuesto: Tiempo al evento hasta el MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) que ocurra primero. El punto final MACE incluye:

Muerte cardiovascular

ACV no fatal

IAM no fatal.

Secundarios: Tiempo al evento para MACE, internación por: angina inestable, ACV fatal y no fatal, IAM fatal y no fatal.

Estudio *terminado de manera anticipada* por pérdida de la confidencialidad luego del análisis del interin del 25%, en Noviembre de 2013. El comité evaluador de datos le envió información al esponsor (Orexigen primero), y la FDA, aunque aprobó la asociación en Setiembre de 2014, consideró que un número demasiado alto de personas dentro y fuera de la compañía tomó conocimiento de estos resultados y por ende consideró y publicó que el principio de confidencialidad había sido violado. De todas formas instó a los equipos a continuar el estudio, aunque aclarando que este estudio ya no sería adecuado para alcanzar los datos de seguridad requeridos en el período de post-aprobación.

Orexigen publicó los resultados del análisis del interin del 25%, en marzo de 2015, que daba un resultado favorable a la asociación en estudio: HR NB vs placebo de 0,59, IC 95% 0.39- 0.90, mostrando reducción del riesgo de efectos adversos cardiovasculares severos con el uso de NB. En esta misma época el esponsorio de la asociación fue transferido desde Orexigen a Takeda.

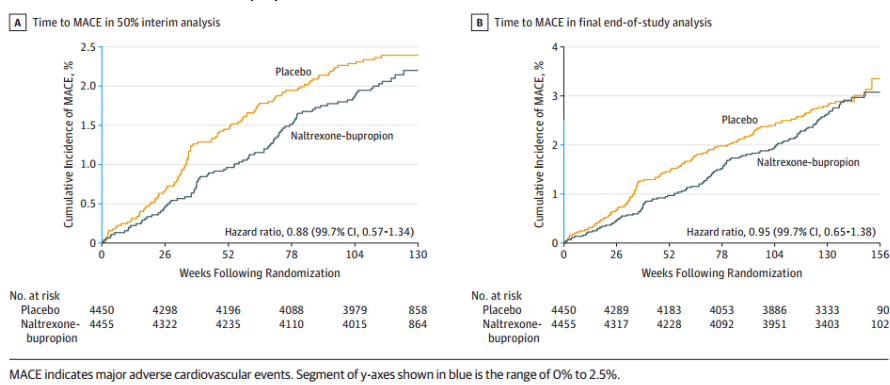
El comité director del estudio consideró que no era posible completar el estudio por la pérdida de la confidencialidad y el sponsor (Takeda) y el comité evaluador de datos estuvieron de acuerdo. Se realizó un análisis del interin del 50% (finalizado en Febrero de 2015), publicado por Nissen en 2016 (“ the LIGHT study”):

Resultados del análisis del interin del 50%: HR para el punto final primario compuesto: Tiempo al evento para MACE: HR 0.88 IC 99.7% 0.57-1.34. lo que

refleja que el resultado a favor de la asociación NB es menos marcado que en el análisis del 25%.

Se realizó un análisis de datos de fin del estudio, (realizado 26 semanas más tarde que el análisis del 50% de los eventos), y como se ve en la siguiente figura 6, el beneficio sobre los eventos adversos cardiovasculares severos en la rama NB es de menor magnitud aún que el observado en el análisis del interin del 50%. El resultado del HR para MACE al final del estudio fue de 0.95, IC 99,7%: 0.65 - 1.38, no significativo estadísticamente.

Figura 6: Curvas que muestran el tiempo al evento en el análisis del 50% (A) y del final del estudio (B)



Tomado de Nissen 2016

Entre otros desenlaces, en este estudio se reportó la incidencia de eventos adversos psiquiátricos que llevaron a la discontinuación del tratamiento: en el grupo NB fue de 3.1% y en el grupo control fue de 0.9%, resultando la $p < 0.01$, (significativo desde el punto de vista estadístico). (24)

Aspectos regulatorios- Aprobación en otros países

- EEUU-FDA: En febrero de 2011 la FDA rechazó la aprobación de esta combinación y pidió al fabricante que lleve a cabo estudios de seguridad cardiovascular. (ver anexo 4: pedido FDA) Se inició el estudio -Cardiovascular Outcomes Study of Naltrexone SR/Bupropion SR in Overweight and Obese Subjects With Cardiovascular Risk Factors (The Light Study) en Mayo de 2012. En 2014 se aprobó, con la solicitud de extender estudios de postcomercialización y con la advertencia en el envase sobre los riesgos de pensamientos suicidas y otros episodios neuropsiquiátricos.

Por otro lado, la FDA había solicitado al fabricante (ver Anexo 4) otro estudio que evaluara los efectos cardiovasculares severos a largo plazo (MACE). (25)

Este estudio se inició en Diciembre de 2015 e interrumpido por el fabricante, en la fase de enrolamiento, sin que haya datos reportados en clinical.trials.gov (NCT02638129).

(disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02638129?id=NCT02638129&rank=1>. Último acceso Enero de 2018)

- Europa-EMA: aprueba la comercialización en Marzo de 2015, bajo la condición de monitoreo adicional. Se debe recalcar que la presentación comercializada en Europa corresponde a menor dosis que la evaluada en este informe y la comercializada en EEUU- Se denomina Mysimba y contiene 8 mg de naltrexona y 90 mg de bupropion. (26)
- Canada Health: No está aprobado.
- Brasil- ANVISA: No se encontró información.
- Reino Unido-NICE: En un documento de Evaluación, realizado en Julio de 2017, la asociación NB no se recomienda para el manejo del sobrepeso y la obesidad en adultos en el sistema de salud del Reino Unido. Los motivos principales son que la efectividad a largo plazo no ha sido aún demostrada y la evaluación económica realizada muestra una tasa de costoefectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés: Incremental Cost-Effectiveness Ratio) con una carga de incertidumbre importante.

Discusión de los resultados

El análisis de la evidencia, para los puntos finales de Efectividad, mostró una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico (consistente a lo largo de todos los estudios) en favor de la asociación NB, en cuanto a los desenlaces:

- Descenso del 5% de peso
- Descenso del 10% de peso
- Circunferencia abdominal

La magnitud de la diferencia en estos casos fue relevante desde el punto de vista clínico.

La diferencia observada en el punto final circunferencia de cintura, es clínicamente significativa, pero la correlación observada entre este parámetro y la modificación de otros desenlaces de riesgo metabólico incluidos (presión arterial sistólica y diastólica, glucemia en ayunas, triglicéridos plasmáticos) es, según los especialistas en el manejo de la obesidad, menor a la esperable para producir un impacto en la salud de los pacientes.

En este mismo sentido, los expertos temáticos consideraron que el descenso de peso del 5% y del 10%, si bien es significativo, 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.

La magnitud de la diferencia de los siguientes resultados no fue considerada relevante desde el punto de vista clínico:

- Reducción del nivel de triglicéridos plasmáticos
- Glucemia en ayunas.

Por otro lado, el análisis mostró que para los desenlaces Presión Arterial Sistólica y Presión Arterial Diastólica la diferencia en la reducción de los valores fue estadísticamente significativa en favor de los grupos que recibieron placebo, pero su magnitud que no fue considerada clínicamente significativa por los expertos temáticos.

Dada la condición crónica del problema de salud abordado, se debe considerar el hecho de que el impacto del tratamiento sobre los desenlaces mencionados

podría ser diferente a largo plazo, y el diseño de los estudios incluidos (seguimiento: 1 año) es insuficiente para detectar estas variaciones.

La valoración de la Calidad de Vida relacionada con la obesidad, evaluado con la herramienta Impact of Weight on Quality of Life-lite (IWQOL-Lite) muestra un beneficio estadísticamente significativo en los grupos que recibieron la asociación NB para algunos aspectos de la escala de valoración de calidad de vida: autoestima, función sexual, función física y laboral.

En el caso de los puntos finales de Seguridad, la tasa de abandono del tratamiento debido a efectos adversos fue mayor en los grupos que recibieron la asociación NB32, de manera significativa, en comparación con los grupos que recibieron placebo.

En cuanto a los eventos adversos psiquiátricos, los resultados fueron inconsistentes entre los estudios.

En cuanto a los eventos adversos cardiovasculares mayores, estos puntos finales no fueron reportados en la mayoría de los estudios. Los mismos son estudios diseñados para detectar diferencias en eventos frecuentes como es esperable en el caso de la efectividad, pero carecen de poder estadístico para detectar eventos adversos infrecuentes y de tiempo de seguimiento suficiente para su evaluación.

Por otro lado los datos reportados en el estudio de Nissen de 2016 (“The LIGHT study”), diseñado con la finalidad de investigar la ocurrencia de eventos adversos cardiovasculares mayores, debido a la interrupción anticipada del estudio, son insuficientes para sustentar una recomendación.

En Marzo de 2017 un informe de la FDA menciona que el uso de la asociación naltrexona/bupropion puede aumentar el riesgo de eventos de pérdida de la conciencia. Esto impulsó a la FDA a evaluar la necesidad de tomar acciones regulatorias. Se contactó a la FDA mediante un correo electrónico (26/01/2018) para ampliar la información sobre este último punto. Se recibió una respuesta que indica que la FDA no provee información sobre evaluaciones en curso, y que los resultados de las mismas estarán disponibles en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/default.htm> al finalizarse.

Conclusiones

La evidencia disponible sobre la efectividad de esta asociación farmacológica para el manejo de una patología crónica como es la obesidad, es muy limitada para los puntos finales duros, que tienen real impacto en la salud de los pacientes. En cuanto a los desenlaces intermedios, aunque significativos, la duración acotada de los estudios no permite inferir la permanencia de sus beneficios a largo plazo. Esto último es muy importante dado que la tendencia a la pérdida de efectividad a largo plazo de las intervenciones para el manejo de esta condición es habitual.

En cuanto a la seguridad, se carece de datos sobre los puntos finales más relevantes como son los eventos adversos cardiovasculares mayores, mientras que en el caso de los eventos adversos psiquiátricos los resultados son inconsistentes en el cuerpo de la evidencia.

Referencias

1. Braguinsky J y col.: *Obesidad: saberes y conflictos. Un tratado de obesidad*. 1ra. ed. Buenos Aires: ACINDES; 2008
2. OMS. *Obesidad y Sobrepeso. Nota descriptiva*; 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/> Último acceso: 17-01-18.
3. Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina. 1° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005 para enfermedades no transmisibles; 2005. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482007000100005. Último acceso: 17-01-18.
4. Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina. 2° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009 para enfermedades no transmisibles. 2009. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000570cnt-2014-10_encuesta-nacional-factores-riesgo-2011_informe-final.pdf. Último acceso: 17-01-18.
5. Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina. 3° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2013 para enfermedades no transmisibles; 2013. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf. Último acceso: 17-01-18.
6. De Gonzalez, Amy Berrington et al. "Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults." *The New England journal of medicine* 363.23. 2010; 2211–2219.
7. Galante M: Situación epidemiológica de la obesidad en la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2016; (84):132-138.
8. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *New England Journal of Medicine* 1999; (341):1097-105.
9. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *New England Journal of Medicine* 1998; (338):1-7.
10. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, y col. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Archives of Internal Medicine* 2001; (161):1581-6.
11. Visscher TL, Seidell JC, Molarius A, van der Kuip D, Hofman A, Witteman JC. A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2001; (25):1730-5.
12. Grupo de trabajo GPCO. *Guía de PRÁCTICA CLÍNICA NACIONAL SOBRE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD en adultos para todos los niveles de atención*. Ministerio de salud de la Nación Argentina;2015.

- http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000971cnt-2017-06_guia-practica-clinica_obesidad.pdf Último acceso: 5-01-2018.
13. Avenell a, Broom J, Brown TJ, Poobalan a, Aucott L, Stearns SC, y col. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Heal. Technol. Assess. Winchester Engl.* [Internet]. 2004; 8(21):iii–iv, 1–182. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15147610>
 14. NIH Technology Assessment Conference Panel. Methods for voluntary weight loss and control. *Annals of Internal Medicine* 1993;(119):764-70.
 15. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, y col. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N. Engl. J. Med.* 2004 ;351(26):2683–93.
 16. Contrave. Información para prescribir. disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/200063s000lbl.pdf. Último acceso 23-01-18.
 17. Endpoints used for relative effectiveness assessment: clinical endpoints. Guideline. eunetha. 2015: <http://www.eunetha.eu/eunetha-guidelines>. Último acceso: 12-01- 2018.
 18. Khera R, Murad M, Chandar A, Dulai P, Wang Z, Prokop L y col.: Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events:A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016; 315(22): 2424–2434.
 19. Greenway F, Fujioka K, Plodkowski R, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J: 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* 2010; (376): 595–605.
 20. Wadden T, Foreyt J, Foster G, Hill J, Klein S, O’Neil P y col.: Weight Loss With Naltrexone SR/Bupropion SR Combination Therapy as an adjunct to Behavior Modification: The COR-BMOD Trial. *Obesity.* 2011 January ; 19(1): 110–120.
 21. Apovian C, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C y col.: A Randomized, Phase 3 Trial of Naltrexone SR/Bupropion SR on Weight and Obesity-related Risk Factors (COR-II). *Obesity.* 2013; (21): 935-943.
 22. Hollander P, Gupta A, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C y cols.: 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.* 2013 (36):4022–4029.
 23. Gili M, Luciano J, Bauzá N, Aguado J, Serrano M, Armengol S. y col.: Psychometric properties of the IDS-SR30 for the assessment of depressive symptoms in spanish population *BMC Medical Research Methodology* 2011, 11:131.
 24. Nissen S, Wolski K, Prcela L, Wadden T, Buse J, Bakris G y col.: Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors. A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(10):990-1004.



25. FDA: Historia del desarrollo y proceso de aprobación por la FDA de Contrave. Disponible en: <https://www.drugs.com/history/contrave.html>. Último acceso: 12-01- 2018.
26. European Medicines Agency- Authorisation details: Mysimba. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003687/human_med_001845.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Último acceso: 12-01- 2018.
27. National Institute for Health and Care Excellence- Final appraisal determination - Naltrexone–bupropion for managing overweight and obesity. Issue date: July 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta494>. Último acceso: 12-01- 2018.

Anexos

Anexo I. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)

Yo, Verónica Sanguine (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

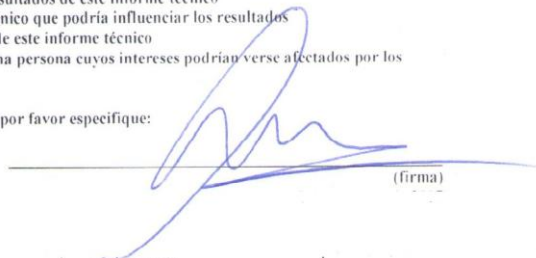

(firma)

Fecha: 02 de febrero de 2018

Yo, Clelia Chaves (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:


(firma)

Fecha: 02 de febrero de 2018

Yo, Victoria Di Marco declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. **En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)**
- b. **Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico**
- c. **Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico**



- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

_____ (firma)

.....2018

Yo, _____ Alejandra Alcuaz _____ declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

_____ (firma)

.....2018

Anexo II: Búsqueda bibliográfica

Sitio de búsqueda	Estrategia empleada	N° trabajos recuperados	N° Seleccionados para evaluación de texto completo(*)	N° Estudios Incluidos
PubMed	((("naltrexone"[MeSH Terms] OR "naltrexone"[All Fields]) AND ("bupropion"[MeSH Terms] OR "bupropion"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb])) AND (((("obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields]) OR ("overweight"[MeSH Terms] OR "overweight"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb])) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]))	16	10	6
Cochrane data base	naltrexone bupropion AND cardiovascular	8		
TripDatabas	naltrexone bupropion	65		



e	obesity			
NICE	naltrexone bupropion	6		
Epistemonikos	naltrexone bupropion	3		
ClinicalTrials.gov	obesity naltrexone	23		

Anexo III-a: Herramienta PRISMA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Anexo III-b: Herramienta Cochrane para valoración de sesgos de los estudios incluidos

GENERACIÓN ALEATORIA DE LA SECUENCIA Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización.	
Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo	<p>Los investigadores describen un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia como:</p> <ul style="list-style-type: none">· Se refieren a una tabla de números aleatorios;· Uso de un generador de números aleatorios computarizada;· Lanzamiento de una moneda;· Barajar cartas o sobres;· Lanzar los dados;· Sorteo de tarjetas;· Minimización*. <p>*La minimización se puede implementar sin un elemento aleatorio, lo que se considera equivalente a que sea aleatorio.</p>

<p>Crterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo</p>	<p>Los investigadores describen un componente no aleatorio en el proceso de generación de la secuencia. Habitualmente la descripción involucra algún enfoque sistemático y no aleatorio, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Secuencia generada mediante la fecha de nacimiento par o impar; · Secuencia generada mediante alguna regla según la fecha (o el día) de ingreso; · Secuencia generada mediante alguna regla según la historia clínica del hospital o el consultorio. <p>Otros enfoques no aleatorios se utilizan con mucha menor frecuencia que los enfoques sistemáticos mencionados anteriormente y tienden a ser obvios. Habitualmente incluyen la evaluación o algún método de categorización no aleatoria de los participantes, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Asignación según el criterio del médico; · Asignación según la preferencia del participante; · Asignación según los resultados de una prueba de laboratorio o una serie de pruebas; · Asignación según la disponibilidad de la intervención.
<p>Crterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo</p>	<p>No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo".</p>
<p>OCULTAMIENTO DE LA ASIGNACIÓN Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de un ocultamiento inadecuado de las asignaciones.</p>	

<p>Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo</p>	<p>Los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación debido a que uno de los métodos siguientes u otro equivalente se utilizaron para ocultar la asignación:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Asignación central (incluida la asignación al azar por teléfono, basada en la web y controlada por la farmacia); · Envases del fármaco, numerados de forma secuencial con apariencia idéntica; · Sobres cerrados, oscuros y numerados de forma secuencial.
<p>Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo</p>	<p>Los participantes o los investigadores que reclutaron a los participantes podían prever las asignaciones y por lo tanto introducir sesgo de selección, por ejemplo, asignación según:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Uso de un esquema de asignación al azar abierto (p.ej. una lista de números aleatorios); · Se utilizaron sobres de asignación sin una protección adecuada (p.ej. si los sobres no estaban cerrados, no eran oscuros ni estaban numerados de forma secuencial); · Alternancia o rotación; · Fecha de nacimiento; · Número de historia clínica; · Cualquier otro procedimiento explícitamente no ocultado.

<p>Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo</p>	<p>No hubo información suficiente para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo". Éste es habitualmente el caso si el método de ocultación no se describe o no se describe con detalle suficiente para permitir una evaluación definitiva, por ejemplo, si se describe el uso de sobres de asignación, pero es incierto si los sobres eran oscuros y estaban numerados de forma secuencial y cerrados.</p>
<p>CEGAMIENTO DE LOS PARTICIPANTES Y DEL PERSONAL Sesgo de realización a causa del conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los participantes y del personal durante el estudio.</p>	
<p>Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Ningún cegamiento, pero los revisores consideran que no es probable que el resultado esté influido por la falta de cegamiento; · Se aseguró el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, y es poco probable que se haya roto el cegamiento.
<p>Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Ningún cegamiento o cegamiento incompleto, y es probable que el resultado y la medición del resultado estén influidos por la falta de cegamiento; · Se intentó el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, pero es probable que se haya roto el cegamiento.
<p>Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> · No hubo información suficiente para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo". · El estudio no abordó este resultado.

CEGAMIENTO DE LOS EVALUADORES DE LOS RESULTADOS Sesgo de detección a causa del conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los evaluadores.	
Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> · No hay cegamiento de la evaluación de resultados, pero los revisores creen que la medida del resultado no es probable que esté influenciada por la falta de cegamiento; · Se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados y es improbable que se haya roto el cegamiento.
Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> · No hay cegamiento de la evaluación de resultados y es probable que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento; · Se ha realizado la valoración del cegamiento, pero es probable que el cegamiento se haya roto y que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento.
Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> · No hay suficiente información para permitir una evaluación de 'Bajo riesgo' o 'Alto riesgo'; · El estudio no abordó este resultado.
DATOS DE RESULTADO INCOMPLETOS Sesgo de desgaste debido a la cantidad de datos de resultado incompletos, su naturaleza o su manejo.	

<p>Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">· No hay datos de resultado faltantes;· Es poco probable que los motivos causantes de los datos de resultado faltantes se relacionen con el resultado verdadero (para los datos de supervivencia, es poco probable que la censura de los datos haya introducido sesgo);· Datos de resultado faltantes equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos;· Para los datos de resultado dicotómicos, la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado no es suficiente para tener una repercusión clínicamente importante sobre la estimación del efecto de la intervención;· Para los datos de resultado continuos, el posible tamaño del efecto (diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada) entre los resultados faltantes no es suficiente para tener una repercusión clínicamente relevante sobre el tamaño del efecto observado;· Los datos faltantes se imputaron mediante métodos apropiados.
--	---

<p>Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Es probable que las razones que causan los datos faltantes estén relacionados con el resultado verdadero, con desequilibrio en los números o en los motivos para los datos faltantes entre los grupos de intervención; · Para los datos de resultado dicotómicos, la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado es suficiente para inducir un sesgo clínicamente relevante en la estimación del efecto de la intervención; · Para los datos de resultado continuos, el posible tamaño del efecto (diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada) entre los resultados faltantes es suficiente para inducir un sesgo clínicamente relevante en el tamaño del efecto observado; · El análisis "como se trató" se realizó de forma significativamente diferente de la intervención recibida con respecto a la asignada mediante la asignación aleatoria; · Aplicación posiblemente inapropiada de la imputación simple.
<p>Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> · No hay datos suficientes sobre las pérdidas/exclusiones para permitir una evaluación de 'Bajo riesgo' o 'Alto riesgo' (por ejemplo, no se señala el número de participantes asignados al azar, no se proporcionan los motivos de los datos faltantes); · El estudio no abordó este resultado.
<p>NOTIFICACIÓN SELECTIVA DE LOS RESULTADOS Sesgo de notificación a causa de una notificación selectiva incompleta.</p>	

<p>Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> · El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada; · El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron (puede ser poco frecuente la presencia de texto convincente de esta naturaleza).
<p>Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> · No se describieron todos los resultados primarios del estudio preespecificados; · Uno o más resultados primarios se describieron con mediciones, métodos de análisis o subgrupos de datos (p.ej. subescalas) que no se prespecificaron; · Uno o más resultados primarios no se prespecificaron (a menos que se proporcione una clara justificación para detallarlos, como un efecto adverso inesperado); · Uno o más resultados preespecificados de interés para la revisión se describieron de forma incompleta, por lo que no fue posible introducirlos en un metanálisis; · La publicación del estudio no incluyó resultados para un resultado clave que era de esperar que se describiera para esta clase de estudios.
<p>Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo</p>	<p>No hubo información suficiente para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo". Es probable que la mayoría de los estudios se incluya en esta categoría.</p>
<p>OTROS SESGOS Sesgos debidos a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.</p>	

<p>Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo</p>	<p>El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.</p>
<p>Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo</p>	<p>Hay al menos un riesgo importante de sesgo. Por ejemplo, el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Tiene una fuente potencial de sesgo relacionada con el diseño específico utilizado en el estudio; o · Tuvo un desequilibrio inicial extremo; o · Se ha señalado la presencia de fraude; o · Tiene algún otro problema.
<p>Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo</p>	<p>Puede haber riesgo de sesgo, pero no hay:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Información suficiente para evaluar si existe un riesgo importante de sesgo; o · Justificación o pruebas suficientes de que un problema identificado introducirá sesgo.



Anexo IV: Pedido FDA

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
Food and Drug Administration Silver Spring MD 20993
NDA 200063

NDA APPROVAL

Orexigen Therapeutics, Inc. Attention: Teri Johnson, RAC Senior Director,
Regulatory Affairs 3344 North Torrey Pines Court, Suite 200 La Jolla, CA 92037

Dear Ms. Johnson:

Please refer to your New Drug Application (NDA) dated and received March 31, 2010, submitted pursuant to section 505(b)(2) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA) for Contrave (naltrexone hydrochloride/bupropion hydrochloride) extended-release tablets, 8mg/90mg.

We acknowledge receipt of your amendments dated May 4, 14, and 24, June 11 and 21, July 2, 9, 12, 21, and 29, August 26, September 8 and 17, October 8 and 12, November 19, and December 1 and 30, 2010, and January 21 and 27, 2011, December 10 and 27, 2013, and January 27, February 7, March 3, April 16, May 30, August 1, and September 2 and 8, 2014.

The December 10, 2013, submission constituted a complete response to our January 31, 2011, action letter.

This new drug application provides for the use of Contrave (naltrexone hydrochloride/ bupropion hydrochloride) extended-release tablets, 8mg/90mg, as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for chronic weight management in adults with an initial body mass index (BMI) of 30 kg/m² or greater (obese) or 27 kg/m² or greater (overweight) in the presence of at least one weight-related co-morbidity (e.g., hypertension, type 2 diabetes mellitus, or dyslipidemia).

We have completed our review of this application, as amended. It is approved, effective on the date of this letter, for use as recommended in the enclosed agreed-upon labeling text.

WAIVER OF HIGHLIGHTS SECTION

We are waiving the requirements of 21 CFR 201.57(d)(8) regarding the length of Highlights of prescribing information. This waiver applies to all future supplements containing revised labeling unless we notify you otherwise.

Reference ID: 3625476

NDA 200063

CONTENT OF LABELING

As soon as possible, but no later than 14 days from the date of this letter, submit the content of labeling [21 CFR 314.50(l)] in structured product labeling (SPL) format using the FDA automated drug registration and listing system (eLIST), as described at

<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/StructuredProductLabeling/default.htm>. Content of labeling must be identical to the enclosed labeling (text for the package insert and the Medication Guide). Information on submitting SPL files using eLIST may be found in the guidance for industry SPL Standard for Content of Labeling Technical Qs and As, available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072392.pdf>.



The SPL will be accessible via publicly available labeling repositories.

CARTON AND IMMEDIATE CONTAINER LABELS

Submit final printed carton and immediate container labels that are identical to the enclosed carton and immediate container labels and carton and immediate container labels submitted on August 1 and September 8, 2014, as soon as they are available, but no more than 30 days after they are printed. Please submit these labels electronically according to the guidance for industry Providing Regulatory Submissions in Electronic Format – Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications (June 2008). Alternatively, you may submit 12 paper copies, with 6 of the copies individually mounted on heavy-weight paper or similar material. For administrative purposes, designate this submission “Final Printed Carton and Container Labels for approved NDA 200063.” Approval of this submission by FDA is not required before the labeling is used.

Marketing the product with FPL that is not identical to the approved labeling text may render the product misbranded and an unapproved new drug.

REQUIRED PEDIATRIC ASSESSMENTS

Under the Pediatric Research Equity Act (PREA) (21 U.S.C. 355c), all applications for new active ingredients, new indications, new dosage forms, new dosing regimens, or new routes of administration are required to contain an assessment of the safety and effectiveness of the product for the claimed indication in pediatric patients unless this requirement is waived, deferred, or inapplicable.

We are waiving the pediatric studies requirement for ages 0 to 6 years (inclusive) because necessary studies are impossible or highly impracticable. This is because weight maintenance, not weight loss, is the clinical goal for obese children 2 to 6 years of age. Weight loss is not recommended in children less than 2 years of age because of the requirement for adequate growth and development and optimal deposition of lipids in the developing nervous system.

Reference ID: 3625476

NDA 200063

We are deferring submission of your pediatric studies for ages 7 to 17 years (inclusive) for this application because this product is ready for approval for use in adults and the pediatric studies have not been completed.

Your deferred pediatric studies required by section 505B(a) of the FDCA are required postmarketing studies. The status of these postmarketing studies must be reported annually according to 21 CFR 314.81 and section 505B(a)(3)(B) of the FDCA. These required studies are listed below.

2778-1 A juvenile animal study with the combination of bupropion and naltrexone to assess post-natal growth and development with additional assessment of behavior, learning and memory.

Final Protocol Submission: July 2015 Study/Trial Completion: December 2016

Final Report Submission: March 2017

2778-2 A clinical pharmacology (Part A) followed by a 52-week randomized, double-blind and placebo-controlled pediatric study (Part B) under PREA to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of Contrave (naltrexone/bupropion) for the treatment of obesity in pediatric patients ages 12-17 years (inclusive). Part B should not be initiated until after the data from the



juvenile animal study (PMR 2778-1) have been submitted to and reviewed by the Agency.

Final Protocol Submission: December 2015 Study Completion: May 2020 Final Report Submission: November 2020

2778-3 A clinical pharmacology (Part A) followed by a 52-week randomized, double-blind and placebo-controlled pediatric study (Part B) under PREA to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of Contrave (naltrexone/bupropion) for the treatment of obesity in pediatric patients ages 7-11 years (inclusive). Part B should not be initiated until the results of the adolescent pharmacokinetics, safety, and efficacy study (PMR 2778-2) have been submitted to and reviewed by the Agency.

Final Protocol Submission: December 2020 Study Completion: December 2023

Final Report Submission: June 2024

Submit the protocols to your IND 068858, with a cross-reference letter to this NDA.

Reports of these required pediatric postmarketing studies must be submitted as an NDA or as a supplement to your approved NDA with the proposed labeling changes you believe are warranted based on the data derived from these studies. When submitting the reports, please clearly mark your submission "SUBMISSION OF REQUIRED PEDIATRIC

Reference ID: 3625476

NDA 200063

ASSESSMENTS" in large font, bolded type at the beginning of the cover letter of the submission.

POSTMARKETING REQUIREMENTS UNDER 505(o)

Section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA) authorizes FDA to require holders of approved drug and biological product applications to conduct postmarketing studies and clinical trials for certain purposes, if FDA makes certain findings required by the statute.

We have determined that an analysis of spontaneous postmarketing adverse events reported under subsection 505(k)(1) of the FDCA will not be sufficient to:

-

Identify an unexpected serious risk of QT prolongation with Contrave (naltrexone hydrochloride/bupropion hydrochloride) extended-release tablets.

-

Assess signals of a serious risk of major adverse cardiovascular events (MACE) with Contrave. There have been signals of a serious risk of MACE with some medications developed for the treatment of obesity, and available data have not definitively excluded the potential for this serious risk with Contrave.

-

Identify an unexpected risk of increased or more severe serious adverse events in patients with renal and/or hepatic impairment treated with Contrave, due to altered kinetics of the drug in these patients.

-

Identify an unexpected risk of increased or more severe serious adverse events in patients taking Contrave and an organic cation transporter 2 (OCT2) substrate, due to altered kinetics of the drug(s) in these patients.

Furthermore, the new pharmacovigilance system that FDA is required to establish under section 505(k)(3) of the FDCA will not be sufficient to assess these serious risks.

Therefore, we have determined that only clinical trials (rather than a nonclinical or observational study) will be sufficient to assess these risks.

Therefore, based on appropriate scientific data, FDA has determined that you are required to conduct the following:

2778-4 A thorough QT trial designed to rule out small changes in QTc interval (i.e., upper bound of 90% confidence interval excludes 10 ms), as defined by ICH E14 guidance.

The timetable you submitted on August 21, 2014, states that you will conduct this study according to the following schedule:

Final Protocol Submission: September 2015

Study Completion: June 2016

Final Report Submission: March 2017

Reference ID: 3625476

NDA 200063

2778-5 A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of long-term treatment with Contrave (naltrexone hydrochloride/bupropion hydrochloride) extended-release tablets on the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) in obese and overweight subjects with cardiovascular disease or multiple cardiovascular risk factors. The primary objective of this trial should be to demonstrate that the upper bound of the 2-sided confidence interval for the estimated risk ratio comparing the incidence of MACE (non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, cardiovascular death) observed with Contrave to that observed in the placebo group is less than 1.4. The trial should be designed to provide sufficient data to reflect the “on-treatment” cardiovascular risk associated with Contrave. Sample size calculation should take into account that “on-study” events would be censored 365 days after treatment discontinuation. The ongoing LIGHT trial will not be sufficient to meet this requirement; a new trial is required.

The timetable you submitted on September 2, 2014, states that you will conduct this trial according to the following schedule:

Final Protocol Submission: April 2015

Trial Completion: July 2021

Final Report Submission: January 2022

2778-6 Conduct a single-dose pharmacokinetic trial in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment. Include overweight and obese subjects in the trial population.

The timetable you submitted on August 21, 2014, states that you will conduct this trial according to the following schedule:

Final Protocol Submission: September 2015

Trial Completion: November 2017

Final Report Submission: August 2018

2778-7 Conduct a single-dose pharmacokinetic trial in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment. Include overweight and obese subjects in the trial population.

The timetable you submitted on August 21, 2014, states that you will conduct this trial according to the following schedule:



Final Protocol Submission: September 2015

Trial Completion: November 2016

Final Report Submission: August 2017

Reference ID: 3625476

NDA 200063

2778-8 Conduct a drug-drug interaction clinical trial with organic cation transporter 2 (OCT2) substrate, such as metformin, to evaluate the in vivo potential of Contrave constituents (bupropion and naltrexone) to inhibit OCT2. The trial should test the single-dose pharmacokinetics of the organic cation transporter 2 (OCT2) substrate with and without co-administration of Contrave (preferably at steady-state after multiple doses).

The timetable you submitted on August 21, 2014, states that you will conduct this trial according to the following schedule:

Final Protocol Submission: September 2015

Trial Completion: April 2016

Final Report Submission: January 2017

Submit the protocols to your IND 068858, with a cross-reference letter to this NDA. Submit all final reports to your NDA. Prominently identify the submission with the following wording in bold capital letters at the top of the first page of the submission, as appropriate: "Required

Postmarketing Protocol Under 505(o)", "Required Postmarketing Final Report Under 505(o)", "Required Postmarketing Correspondence Under 505(o)".

Section 505(o)(3)(E)(ii) of the FDCA requires you to report periodically on the status of any study or clinical trial required under this section. This section also requires you to periodically report to FDA on the status of any study or clinical trial otherwise undertaken to investigate a safety issue. Section 506B of the FDCA, as well as 21 CFR 314.81(b)(2)(vii) requires you to report annually on the status of any postmarketing commitments or required studies or clinical trials.

FDA will consider the submission of your annual report under section 506B and 21 CFR 314.81(b)(2)(vii) to satisfy the periodic reporting requirement under section 505(o)(3)(E)(ii) provided that you include the elements listed in 505(o) and 21 CFR 314.81(b)(2)(vii). We remind you that to comply with 505(o), your annual report must also include a report on the status of any study or clinical trial otherwise undertaken to investigate a safety issue. Failure to submit an annual report for studies or clinical trials required under 505(o) on the date required will be considered a violation of FDCA section 505(o)(3)(E)(ii) and could result in enforcement action.

PROMOTIONAL MATERIALS

You may request advisory comments on proposed introductory advertising and promotional labeling. To do so, submit, in triplicate, a cover letter requesting advisory comments, the proposed materials in draft or mock-up form with annotated references, and the package insert to:

Reference ID: 3625476

NDA 200063

Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research

Office of Prescription Drug Promotion

5901-B Ammendale Road



Beltsville, MD 20705-1266

As required under 21 CFR 314.81(b)(3)(i), you must submit final promotional materials, and the package insert, at the time of initial dissemination or publication, accompanied by a Form FDA 2253. Form FDA 2253 is available at <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM083570.pdf>. Information and Instructions for completing the form can be found at <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM375154.pdf>. For more information about submission of promotional materials to the Office of Prescription Drug Promotion (OPDP), see <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm090142.htm>.

REPORTING REQUIREMENTS

We remind you that you must comply with reporting requirements for an approved NDA (21 CFR 314.80 and 314.81).

If you have any questions, call Patricia Madara, Regulatory Project Manager, at (301) 796-1249.

Sincerely,

{See appended electronic signature page}

Jean-Marc Guettier, M.D. Director Division of Metabolism and Endocrinology
Products Office of Drug Evaluation II Center for Drug Evaluation and Research

Enclosures:

Content of Labeling

Carton and Container Labeling

Reference ID: 3625476

This is a representation of an electronic record that was signed electronically
and this page is the manifestation of the electronic signature.

/s/

JEAN-MARC P GUETTIER 09/10/2014

Reference ID: 3625476