INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-293/V1/10112026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de setmelanotida (IMCIVREE®) para el tratamiento de la obesidad y el control del hambre en adultos y niños mayores de 4 años con obesidad hipotalámica adquirida debida a una lesión o alteración hipotalámica

Fecha de publicación: 10 de noviembre de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción 1
2.- Datos sobre la autorización 2
3.- Discusión 2
4.- Conclusión 9
5.- Grupo de expertos 10
6.- Referencias 11

1.- Introducción

La obesidad hipotalámica (OH) es una enfermedad grave en la que los pacientes experimentan un aumento de peso rápido y grave, así como hiperfagia, asociados a una lesión y/o disfunción del hipotálamo. La OH adquirida (OHa) se desarrolla a partir de una lesión del hipotálamo, frecuentemente como resultado de un tumor y/o la cirugía o radioterapia utilizadas para tratar el tumor (1). Otras causas de lesión menos frecuentes son patologías inflamatorias del hipotálamo como sarcoidosis o traumatismo craneoencefálico. Los craneofaringiomas representan actualmente el tumor más frecuentemente asociado al desarrollo de OHa y suponen entre el 5% y el 15% de los tumores intracraneales pediátricos. Además, presentan dos picos de incidencia: uno durante la infancia (10 a 19 años de edad [29%]) y un segundo en la edad adulta (30 a 49 años de edad [25%]).

La OHa aparece como resultado de una lesión hipotalámica que provoca una disrupción de la vía del receptor de melanocortina 4 (MC4R) y altera de esta forma los mecanismos neurohormonales que regulan el balance energético. El hipotálamo juega un papel central en la regulación del balance energético a través de la vía MC4R, responsable del control del hambre, la saciedad, la ingesta y el gasto energético. Cuando esta región se daña, la señalización de la vía MC4R se altera y disminuye la actividad de la α-MSH, dando lugar a hiperfagia intensa, reducción del gasto energético y, como consecuencia, una ganancia rápida de peso.

Independientemente de la causa subyacente de la OHa, los pacientes desarrollan una forma de obesidad agresiva caracterizada por un aumento de peso repentino, grave y sostenido, que por lo general no responde a intervenciones sobre el estilo de vida ni a tratamientos médicos. La ganancia de peso es más acusada en los primeros 6 a 12 meses tras la aparición de la lesión y continúa durante los siguientes 8 a 12 años antes de llegar a una meseta. Entre el 50-70% de los pacientes presentan hiperfagia, además de hipoactividad debido a la disminución del gasto energético, y son frecuentes los trastornos psicosociales que abarcan desde la

depresión hasta trastornos de conducta. Hasta la fecha, no existía ningún tratamiento eficaz autorizado para la obesidad hipotalámica.

La OH afecta aproximadamente a 5.000-10.000 pacientes en Estados Unidos y se estima que tiene una incidencia y prevalencia similar en la Unión Europea y el resto del mundo.

La prevención y tratamiento de la obesidad y el sobrepeso debe enfocarse en distintos aspectos, entre los que se incluye conseguir y mantener un estilo de vida saludable: alimentación, ejercicio físico y apoyo psicológico principalmente. La OH es una enfermedad compleja y multifactorial en la que no existe hasta la fecha una forma de tratamiento eficaz.

Actualmente, setmelanotida es el único fármaco autorizado en la Unión Europea (UE) para tratar la obesidad y controlar el apetito en pacientes con OHa. Existen otros medicamentos autorizados en la UE para el tratamiento general de la obesidad, cuyos mecanismos de acción difieren significativamente del de setmelanotida, ya que no actúan sobre los defectos en la señalización de la vía de melanocortina 4 (MC4), responsables del apetito insaciable y la obesidad extrema de los pacientes con OHa. Estos medicamentos son análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1): liraglutida (2) y semaglutida (3) (ver tabla 1). La evidencia disponible sobre las distintas alternativas terapéuticas para tratar la obesidad, incluida la cirugía bariátrica, es limitada, heterogénea y, en muchos casos, basada en estudios con un número reducido de pacientes, por lo que no permite establecer conclusiones sólidas sobre su efectividad en pacientes con OHa.

En 2019, se creó un algoritmo de tratamiento personalizado para el manejo de la enfermedad, de forma que el tratamiento se debe basar en los síntomas más limitantes de la enfermedad (4). El primer paso es identificar los síntomas clínicos del paciente en los seis dominios, es decir, trastornos psicosociales, hiperfagia, alteraciones del sueño, disminución del gasto energético, hiperinsulinemia/resistencia a la insulina e hipopituitarismo. En todos los síntomas, el primer escalón es la intervención combinada de estilo de vida que incluye dieta, ejercicio físico y apoyo conductual. Para el control de la hiperfagia no existe ningún fármaco eficaz hasta el momento, pero se podrían beneficiar de receptores de GLP-1 o metilfenidato cuando estén indicados por comorbilidades y edad.

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, el 30 de marzo de 2026 ha adoptado una Decisión para la autorización de setmelanotida en el tratamiento de la obesidad y el control del hambre en adultos y niños mayores de 4 años con obesidad hipotalámica adquirida debida a una lesión o alteración hipotalámica, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento setmelanotida, publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (5,6).

Este medicamento se autorizó mediante un procedimiento centralizado y fue designado medicamento huérfano en octubre 2023 (7).

3.- Discusión

Los datos de eficacia y seguridad de setmelanotida para el tratamiento de la obesidad y el control del hambre en adultos y niños mayores de 4 años con obesidad hipotalámica adquirida debida a una lesión o alteración hipotalámica provienen principalmente del estudio pivotal RM-493-040 (6). Se trata de un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad de setmelanotida para la pérdida de peso y la hiperfagia en pacientes de ≥4 años con OHa.

Se incluyeron pacientes ≥4 años con OHa, definida como diagnóstico de craneofaringioma u otra lesión cerebral que afecte a la región hipotalámica que ha sido sometido a cirugía, quimioterapia o radioterapia con afectación del hipotálamo al menos 6 meses antes del cribado, o bien lesión documentada del hipotálamo al menos 6 meses antes del cribado, para la cual la cirugía o la radioterapia no están indicadas. Además, los pacientes debían tener un aumento de peso asociado a la lesión hipotalámica y un

índice de masa corporal (IMC) de ≥30 kg/m² en pacientes de ≥18 años, o un IMC ≥ percentil 95 para la edad y el sexo en pacientes de 4 a <18 años. Los pacientes podían continuar tratamiento con otros fármacos para la obesidad, como análogos de GLP-1, orlistat, naltrexona, bupropion, fentermina-topiramato, siempre que el paciente hubiera experimentado una pérdida de peso inferior al 2% durante los 3 meses anteriores, la pauta se hubiera mantenido estable durante al menos 3 meses antes de la aleatorización y el paciente tuviera intención de continuar con la misma dosis durante todo el estudio.

Entre los criterios de exclusión se encontraban diagnóstico de síndrome de Prader-Willi o de síndrome de obesidad de inicio rápido con hipoventilación, disfunción hipotalámica y autonómica y tumor neuroendocrino, una pérdida de peso superior al 2% durante los 3 meses anteriores en pacientes de 18 años o más, o reducción del IMC superior al 2% en pacientes de 4 a menos de 18 años, cirugía o procedimiento bariátrico en los últimos 2 años y hemoglobina glicosilada (HbA1c) superior a 11,0% en la visita de selección.

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 2:1 y se estratificaron por grupo de edad (≥18 años, ≥12 y <18 años, <12 años) y subpoblación (japonesa, no japonesa).

La dosis inicial de setmelanotida en todos los pacientes fue de 0,5 mg o placebo cada 24 horas por vía subcutánea. A partir de la dosis inicial, se podía escalar la dosis de setmelanotida cada semana en incrementos de 0,5 o 1 mg hasta alcanzar el régimen terapéutico óptimo para cada paciente, en función del peso y la edad. La dosis máxima era de 3 mg diarios.

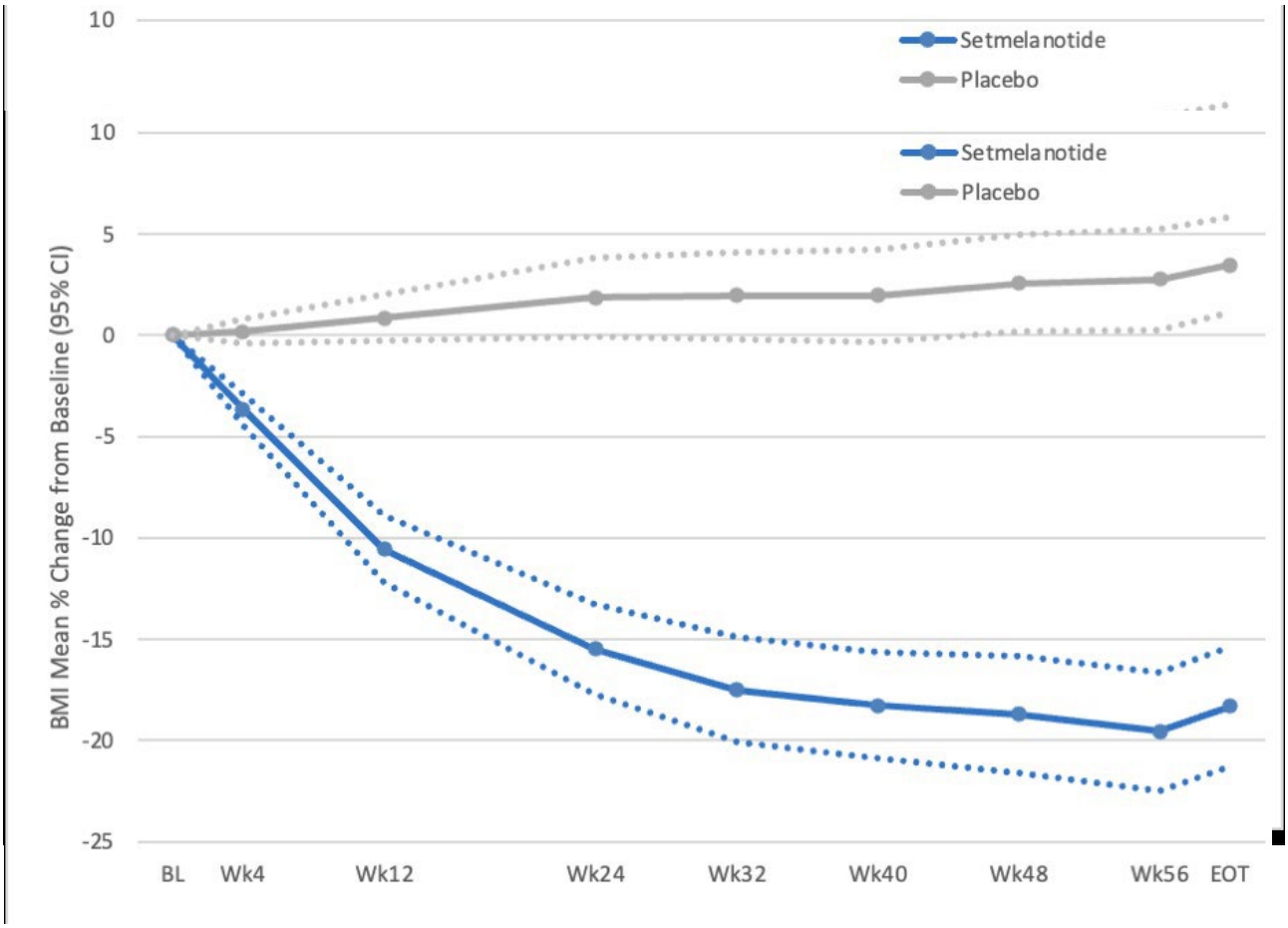
La variable principal de eficacia fue el cambio medio (%) de IMC a las 52 semanas de tratamiento. Los objetivos secundarios clave eran:

- La proporción de pacientes con una reducción ≥5 % del IMC en pacientes ≥18 años, o una reducción ≥0,2 puntos en el z-score del IMC en pacientes pediátricos, desde el valor basal hasta aproximadamente las 52 semanas de tratamiento.
- La proporción de todos los pacientes con una reducción ≥5 % del IMC desde el valor basal hasta aproximadamente las 52 semanas de tratamiento.
- El cambio medio en el promedio semanal de la puntuación diaria máxima de hambre en pacientes de ≥12 años, desde el valor basal hasta aproximadamente las 52 semanas de tratamiento.

El ensayo clínico incluyó un total de 121 pacientes en la cohorte principal (82 en el grupo de setmelanotida y 39 en el grupo de placebo), de los cuales 120 pacientes formaban parte de la población de intención de tratar modificada (mITT), tras excluir a un único paciente que no recibió el fármaco. Los grupos de tratamiento y placebo estaban bien equilibrados al inicio del estudio en términos de edad, sexo, IMC y antecedentes médicos. La población presentaba una elevada complejidad médica, con una alta prevalencia de trastornos endocrinos, lo que refleja la población real de pacientes con OHa.

De acuerdo con los resultados del estudio pivotal, los pacientes de ambos grupos de tratamiento presentaban un IMC medio >35 kg/m², compatible con obesidad de grado 2. Tras 52 semanas de tratamiento con una pauta terapéutica de setmelanotida, el IMC de mínimos cuadrados medios (LSM, por sus siglas en inglés) disminuyó -16,51%. En cambio, el IMC LSM de los pacientes en tratamiento con placebo aumentó un 3,32%, lo que se tradujo en una diferencia de LSM de -19,83 % (p<0,0001). Este efecto fue evidente desde la semana 4 de tratamiento y fue aumentando con el tiempo (figura 1).

Figura 1. Cambio porcentual medio del IMC desde el valor basal en cada visita.



En consonancia con su efecto sobre el cambio porcentual del IMC, también hubo un aumento estadísticamente significativo (p<0,0001) en la proporción de pacientes con una reducción clínicamente significativa de ≥5 % del IMC respecto al valor basal (pacientes ≥18 años) o una reducción de ≥0,2 puntos del z-score del IMC respecto al valor basal (pacientes <18 años) que alcanzaron este criterio de valoración (82,73 %) en comparación con el tratamiento con placebo (20,9 %). Este criterio de valoración se volvió a analizar utilizando umbrales más estrictos de relevancia clínica, es decir, una reducción porcentual media del IMC respecto al valor basal de ≥10 % (en pacientes de ≥18 años) o una reducción media del z-score del IMC respecto al valor basal de 0,5 puntos (en pacientes de <18 años). La diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento se mantuvo (p<0,0001), alcanzando este criterio el 69,32 % de los pacientes tratados con setmelanotida frente al 10,41 % de los tratados con placebo.

El siguiente criterio de valoración secundario clave fue la proporción de pacientes con una reducción clínicamente significativa de ≥5% del IMC respecto al valor basal. El tratamiento con una pauta terapéutica de setmelanotida durante 52 semanas dio lugar a un aumento estadísticamente significativo (p<0,0001) en la proporción de pacientes que alcanzaron este criterio de valoración (79,53%), en comparación con el tratamiento con placebo (10,41%).

Entre los participantes de 12 años o más, el promedio semanal de las puntuaciones diarias máximas de hambre se redujo de forma significativa (p=0,0086) en el grupo tratado con setmelanotida (LSM -2,73), en comparación con el grupo tratado con placebo (LSM -1,45). Además, se observaron reducciones significativas en las puntuaciones de hambre en los pacientes de ≥12 años (LSM −2,68 frente a −1,24; p=0,003). Se estima que una reducción de 1 a 2 puntos en estos ítems (en pacientes ≥12 años) constituye el umbral de cambio intrapaciente clínicamente significativo para pacientes con enfermedades raras de la vía del receptor MC4R.

También se objetivó una reducción significativa (p<0,0001) del z-score del IMC de mínimos cuadrados medios (-1,47) en los pacientes <18 años, en comparación con los pacientes tratados con placebo (-0,012). El tratamiento con setmelanotida dio lugar a

una reducción en la circunferencia de la cintura de -11,58 cm, considerada clínicamente relevante, en comparación con un aumento de 3,85 cm en los pacientes tratados con placebo (p<0,0001). La circunferencia de la cintura es un marcador subrogado reconocido del riesgo cardiometabólico, y reducciones superiores al 5% se consideran clínicamente relevantes (8).

El tratamiento con setmelanotida produjo reducciones estadísticamente significativas de la hiperfagia, medida mediante la escala *Symptoms of Hyperphagia*, en comparación con placebo. Debe tenerse en cuenta que las puntuaciones de esta escala oscilan entre 0 y 2, y que las puntuaciones más altas indican mayor hiperfagia. En los pacientes ≥12 años, el cambio de mínimos cuadrados medios respecto al valor basal en esta escala fue de -0,30 en el grupo de setmelanotida frente a -0,14 en el grupo placebo (p=0,0028). En los pacientes incapaces de autorreferir la hiperfagia (evaluada por el cuidador), el cambio de LSM respecto al valor basal en esta escala fue de -0,65 en el grupo de setmelanotida frente a -0,24 en el grupo placebo (p=0,0004).

Los criterios de valoración adicionales de parámetros cardiometabólicos favorecieron de forma consistente a setmelanotida frente a placebo.

Las diferencias entre el inicio y la semana 52 en las puntuaciones de los cuestionarios de calidad de vida (IWQOL-Lite-CT en ≥18 años y IWQOL-Kids en pacientes de 11 a <18 años) alcanzan beneficios estadísticamente significativos con setmelanotida comparado con placebo, tanto en adultos como en pacientes pediátricos. La diferencia a la semana 52 en el cuestionario IWQOL-Lite-CT es de 29,04 (5,248) (IC 95% 18,38-39,69), p<0,0001. La diferencia a la semana 52 en el cuestionario IWQOL-Kids es de 14,13 (4,222) (IC 95% 5,42-22,85), p<0,0027.

En conjunto, el diseño del estudio pivotal fue apropiado para la población diana y permitió una evaluación robusta de la eficacia y la seguridad.

Los criterios de inclusión y exclusión del EC son apropiados para la población diana con OHa y respaldan los objetivos de investigación del ensayo. El *Daily Hunger Questionnaire*, aunque se había validado previamente en trastornos de la vía del MC4R, solo se midió en pacientes ≥12 años. Aunque en los niños más pequeños se observaron resultados con una tendencia similar, la medición del hambre en niños <12 años sigue estando menos estandarizada, lo que puede limitar la interpretabilidad de los resultados de eficacia relacionados con el hambre en este subgrupo.

En el ensayo pivotal, tras 52 semanas de tratamiento a dosis terapéuticas, el IMC medio real de los pacientes tratados con setmelanotida fue de 29,58 kg/m^2, situándose en el rango de sobrepeso, lo que indica un cambio clínicamente relevante en la categoría ponderal que se asocia con menores riesgos de salud a largo plazo. En contraposición, el IMC medio de los pacientes tratados con placebo fue de 38,08 kg/m^2, compatible con obesidad de grado 2.

No se notificaron en el ensayo RM-493-040 mediciones directas ni criterios de valoración relacionados con el gasto energético.

Los estudios de apoyo de setmelanotida incluyeron el ensayo fase 2 de un solo brazo RM-493-030, los estudios de extensión a largo plazo RM-493-022 y RM-493-042, y análisis comparativos externos con pacientes tratados con placebo del ensayo ECHO. Estos estudios estuvieron metodológicamente alineados para evaluar criterios de valoración y poblaciones de pacientes similares.

Se aportaron datos a largo plazo sobre la durabilidad de los efectos de setmelanotida en pacientes con OHa a partir de estudios de extensión. Las reducciones mantenidas del IMC y del z-score del IMC durante ≥2,5 años respaldan la persistencia del beneficio del tratamiento más allá de las 52 semanas en el estudio RM-493-030, aunque estos datos se derivan de un pequeño número de pacientes (n=11).

Los datos de práctica clínica real procedentes de los programas de acceso temprano en Italia y Francia aportan evidencia adicional que apoya la efectividad de setmelanotida en condiciones de práctica clínica habitual. Se observaron reducciones clínicamente significativas del IMC y del hambre. Aunque no controlados, estos hallazgos complementan los datos de los ensayos clínicos y demuestran el potencial impacto del fármaco en una práctica clínica más amplia. Los análisis por subgrupos mostraron que en general la eficacia de setmelanotida se mantuvo en los distintos subgrupos de edad, sexo, raza y región para todos los criterios de valoración primarios y secundarios clave. No obstante, no se observó un cambio relevante en la puntuación máxima de hambre en el subgrupo hispano/latino, probablemente motivado por el reducido tamaño muestral.

Aunque la justificación del tratamiento precoz en la OHa es sólida, la experiencia clínica en niños <6 años es limitada. En el ensayo pivotal solo se incluyeron dos pacientes de este grupo de edad con función renal normal tratados con setmelanotida y un paciente del grupo placebo que pasó a recibir setmelanotida tras completar la fase controlada con placebo. Sin embargo, no se identificaron nuevas señales de seguridad ni problemas de seguridad relacionados con la dosis, y los acontecimientos adversos notificados fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de setmelanotida; junto con unos resultados de eficacia favorables y la titulación individual de la dosis en función de la tolerabilidad y de la respuesta clínica. El tratamiento se considera aceptable en este grupo de edad a pesar de la limitada disponibilidad de datos.

En cuanto a la seguridad, setmelanotida, en general, es bien tolerada. El perfil de eventos adversos (EA) de setmelanotida observados en pacientes con OHa es consistente con el ya conocido para este fármaco en el tratamiento de la obesidad y el control del hambre asociados a deficiencias genéticas en la vía del receptor de melanocortina 4 en adultos y niños de a partir de los 2 años. Los eventos adversos más frecuentes fueron hiperpigmentación de la piel (66%), reacciones en el sitio de inyección (45%), náuseas (36%) y cefalea (19%). Los eventos que ocurrieron más frecuentemente en el grupo de setmelanotida que en el de placebo fueron náuseas, vómitos, hiperpigmentación de la piel y nevus melanocíticos. Se observó una mayor incidencia de eventos gastrointestinales en los pacientes tratados con setmelanotida, sin embargo, se relaciona con la enfermedad de base, evidenciado por la alta incidencia de estos eventos en pacientes en el brazo de placebo. Los eventos que suelen asociarse al tratamiento con setmelanotida, como los trastornos de hiperpigmentación, náuseas, vómitos y alteraciones en la excitación sexual (especialmente aumento de la erección), ocurrieron con una mayor incidencia en los pacientes con OHa tratados con setmelanotida en comparación con los pacientes que recibieron placebo. No se observaron eventos potencialmente relacionados con el mecanismo de acción, como la hipertensión.

La incidencia de trastornos gastrointestinales fue ligeramente mayor en los pacientes con OHa tratados con setmelanotida (69,4 %) en comparación con la observada en los pacientes tratados con placebo (58,3 %), y fue similar a la observada en los pacientes con enfermedades genéticas raras de la obesidad (64,8 %) y en el conjunto de todos los participantes (60,6 %). Los EA más frecuentes dentro de esta categoría en los pacientes con OHa fueron náuseas y vómitos, que se presentaron en el 46,9 % y el 36,1 % de los pacientes, respectivamente

La incidencia de trastornos de hiperpigmentación fue mayor en los pacientes con OHa tratados con setmelanotida (48,3 %) en comparación con los pacientes tratados con placebo (10,4 %), aunque fue inferior a la observada en los pacientes con obesidad asociada a enfermedades genéticas raras (72,0 %) y en el conjunto de todos los participantes (63,7 %). El EA más frecuente dentro de esta categoría en los pacientes con OHa fue la hiperpigmentación cutánea, observada en el 46,9 % de los pacientes.

La incidencia de alteraciones en la excitación sexual fue mayor en los pacientes con OHa tratados con setmelanotida (13,6 %) en comparación con la observada en pacientes con OHa tratados con placebo (4,2 %). El EA más frecuente dentro de esta categoría fue el aumento del número de erecciones, observado en el 7,5 % de los pacientes.

La incidencia de trastornos psiquiátricos, en particular depresión y síntomas depresivos fue menor en los pacientes con OHa tratados con setmelanotida (3,4 % y 4,1 %, respectivamente) en comparación con la observada en pacientes con OHa tratados con placebo (6,3 % y 10,4 %).

Se notificaron eventos adversos graves en el 28 % de los participantes tratados con setmelanotida, frente al 8 % de los que recibieron placebo. En el grupo de setmelanotida, un evento adverso grave de hipernatremia se consideró relacionado con el tratamiento por el investigador.

Actualmente no hay tratamientos autorizados específicamente para la OHa. Múltiples fármacos se han probado en pacientes con OHa, pero la mayoría no han tenido resultados favorables (9). No existen comparaciones directas ni indirectas con otros fármacos para el tratamiento de esta enfermedad. Estudios recientes sugieren que los agonistas del receptor de GLP-1 podrían favorecer la reducción ponderal en algunos pacientes con OHa, pero la evidencia disponible procede en general de estudios de pequeño tamaño muestral y duración relativamente corta. Además, la respuesta de los pacientes con OHa a los agonistas de GLP-1 es difícil de predecir debido a la complejidad de la patogénesis de la enfermedad. Existen únicamente dos ensayos controlados con placebo de un agonista del receptor GLP-1 (exenatida) en pacientes con OHa y en ninguno de ellos se alcanzó el criterio de

valoración principal. En el primero de ellos, el cambio porcentual medio del IMC a las 36 semanas (criterio de valoración principal) fue un aumento del 1,7% en el grupo de exenatida y un aumento del 3,5% en el grupo placebo (p=0,40) (10). En el segundo estudio, el cambio medio de peso a las 26 semanas (criterio de valoración principal) fue una disminución de 3,8 kg (10,2%) en el grupo de exenatida y una disminución de 1,6 kg (4,3%) en el grupo placebo (p=0,11) (11).

Hay algunas series de casos que reportan resultados variables de otros estimulantes centrales en pacientes con OHa, como metilfenidato (12) y cafeína (13).

En las series de casos publicadas hasta la fecha, los resultados del tratamiento de la OHa con agonistas del receptor de GLP-1 han sido variables. Los agonistas de GLP-1 tienen la posibilidad de unirse a los receptores localizados en el rombencéfalo, generando señales de saciedad en un área que se encuentra intacta en los pacientes con daño hipotalámico severo. En algunos casos se han observado mejorías significativas en parámetros metabólicos, apetito y peso; y en otros casos no se ha encontrado ningún tipo de efectividad (14). Estas series de casos no han sido controladas y habitualmente no son publicados resultados potencialmente negativos de pacientes no respondedores. Una de las limitaciones más importantes es el bajo número de pacientes que sufren OHa y que son incluidos en los estudios, por lo que el poder estadístico de los estudios es, en general, bajo.

En un estudio en vida real de semaglutida se incluyeron 26 pacientes con OH (15). 25 pacientes en tratamiento con semaglutida mostraron una pérdida de peso media de 13,4 kg (IC 95% 10,3 – 16,5), p<0,001 tras 12 meses que corresponde a una disminución del IMC de 4,4 kg/m^2 (IC 95% 3,4 – 5,4), p<0,001.

Se ha publicado una revisión sistemática en la que se incluyeron 10 estudios realizados en pacientes con OHa que se trataron con agonistas de GLP-1 (16). En los 28 pacientes en los que se reporta la reducción de peso corporal, la media fue de 7,4 (DE 7,92) kg. El 85,7% de los pacientes experimentaron una pérdida de peso (2,4% - 26,3%) desde el valor basal tras el uso de agonistas de GLP-1. Los 5 pacientes tratados con liraglutida mostraron una reducción del peso de 12,4 (DE 9,9) kg y una media de pérdida de peso de -10,2% (DE 5,0) desde el valor basal. En los 12 pacientes en los que se reportaron datos de IMC, 11 de ellos mostraron una reducción del 7,1 – 26% desde el valor basal. Hubo un único paciente tratado con dulaglutida, que experimentó una pérdida de peso de 10,3 (11,7%) kg y una reducción del IMC del 11,7% desde el valor basal. Los eventos adversos más comunes fueron náuseas y vómitos.

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes.

Nombre	Setmelanotida	Liraglutida	Semaglutida
Presentación	10 mg/ml solución inyectable	6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada	0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg, 2,4 mg solución inyectable en pluma precargada
Posología y vía de administración	En adultos y niños mayores de 6 años: Semana 1: 0,5 mg/24h Semana 2: 1 mg/24h Semana 3: 2 mg/24h Semana 4 en adelante: 3 mg/24h En niños de 4 a 5 años: consultar FT	La dosis inicial es de 0,6 mg una vez al día. La dosis se debe aumentar hasta 3,0 mg una vez al día en incrementos de 0,6 mg en intervalos de al menos una semana.	La dosis de mantenimiento de semaglutida 2,4 mg una vez a la semana se alcanza comenzando con una dosis de 0,25 mg. Si es necesario, la dosis se puede aumentar a 7,2 mg una vez a la semana.
Indicación aprobada en FT	Tratamiento de la obesidad y el control del hambre en adultos y niños mayores de 4 años con obesidad hipotalámica adquirida debida a una lesión o alteración hipotalámica	En adultos y adolescentes (>12 años) en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física, para controlar el peso en pacientes adultos con un IMC inicial de: ≥ 30 kg/m², o ≥ 27 kg/m² a <30 kg/m² que presentan al menos una comorbilidad relacionada con el peso.	En adultos y adolescentes (>12 años) como complemento a una dieta baja en calorías y a un aumento de la actividad física para el control de peso, incluida la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos con un IMC de ≥30 kg/m^2, o ≥27 kg/m^2 a <30 kg/m^2 en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso.
Características diferenciales	Administración diaria	Administración diaria	Administración semanal

4.- Conclusión

Setmelanotida está indicado para el tratamiento de la obesidad y el control del hambre en adultos y niños mayores de 4 años con obesidad hipotalámica adquirida debida a una lesión o alteración hipotalámica. El ensayo pivotal de fase 3 RM-493-040 estudió la eficacia y seguridad de setmelanotida en pacientes con OHa. Se demostraron de forma consistente reducciones clínicamente significativas tanto del peso corporal como del hambre en los grupos de edad adulta y pediátrica, con un inicio precoz del efecto y una respuesta mantenida. El IMC presentó una reducción porcentual media respecto al valor basal del 16,51% tras 52 semanas de tratamiento en el grupo tratado con setmelanotida, frente a un aumento del 3,32% en el grupo placebo, lo que supuso un efecto del tratamiento corregido por placebo de −19,83 puntos porcentuales ($p<0,0001$). Además, el 82,73% de los pacientes alcanzó una reducción del IMC ≥5% o una disminución ≥0,2 puntos en el z-score del IMC ($p<0,0001$), y el 79,53% logró una reducción global del IMC ≥5%. Asimismo, en los pacientes de ≥12 años se observaron reducciones significativas de las puntuaciones de hambre, con una media ajustada por mínimos cuadrados de −2,68 en el grupo de setmelanotida frente a −1,24 en el grupo placebo ($p=0,003$). Estos efectos no solo fueron estadísticamente significativos, sino también clínicamente relevantes, en una población de pacientes con una enfermedad muy difícil de manejar y muy limitante en la vida diaria.

El perfil de seguridad de setmelanotida es consistente con la experiencia previa en trastornos genéticos de la vía de MC4R. Los eventos adversos más frecuentes e importantes fueron hiperpigmentación cutánea, náuseas y vómitos, que fueron previsibles y manejables. En conjunto, los eventos adversos se consideran manejables en todos los grupos de edad a la luz del beneficio demostrado y de la gravedad de la enfermedad, si bien la evidencia disponible en menores de 6 años es limitada debido al reducido número de pacientes incluidos en este grupo de edad.

Setmelanotida es el único fármaco autorizado para tratar la OHa. No existen comparaciones directas ni indirectas con otros fármacos para el tratamiento de esta enfermedad. Los datos de eficacia de los agonistas de GLP-1 (liraglutida y semaglutida) en pacientes con OHa provienen principalmente de series de casos de baja calidad y con muy bajo número de pacientes.

Por lo tanto, con los datos expuestos y la escasa evidencia de los fármacos análogos de GLP-1 en OHa, setmelanotida se posiciona como la opción preferente para estos pacientes, siendo el único tratamiento autorizado en la UE en esta indicación.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Ana Álvarez Yuste. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario La Princesa.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y la Asociación de Personas Obesas y el Tratamiento de la Obesidad (ASEPO) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Argente J, Farooqi IS, Chowen JA, Kühnen P, López M, Morselli E, Gan HW, Spoudeas HA, Wabitsch M, Tena-Sempere M. Hypothalamic obesity: from basic mechanisms to clinical perspectives. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 Jan;13(1):57-68. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00283-3. Epub 2024 Nov 12. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 Jan;13(1):e1. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00368-1. PMID: 39547253.
2. Ficha técnica de Saxenda. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/90098/FT_90098.html [Acceso: junio 2026]
3. Ficha técnica deWegovy. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211608006/FT_1211608006.html [Acceso: junio 2026]
4. Laura van Iersel, Karen E Brokke, Roger A H Adan, Lauren C M Bulthuis, Erica L T van den Akker, Hanneke M van Santen, Pathophysiology and Individualized Treatment of Hypothalamic Obesity Following Craniopharyngioma and Other Suprasellar Tumors: A Systematic Review, Endocrine Reviews, Volume 40, Issue 1, February 2019, Pages 193–235, https://doi.org/10.1210/er.2018-00017
5. Ficha técnica de IMCIVREE. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211564001/FT_1211564001.html [Acceso: junio 2026]
6. EPAR Informe público de evaluación setmelanotida (IMCIVREE®). Procedure No. EMA/VR/0000288021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imcivree-vr-0000288021-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Acceso junio 2026]
7. Designación setmelanotida (IMCIVREE®) medicamento huérfano. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-23-2833 [Acceso junio 2026]
8. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A, Hu FB, Griffin BA, Zambon A, Barter P, Fruchart JC, Eckel RH, Matsuzawa Y, Després JP. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. Nat Rev Endocrinol. 2020 Mar;16(3):177-189. doi: 10.1038/s41574-019-0310-7. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32020062; PMCID: PMC7027970.
9. Ni W, Shi X. Interventions for the Treatment of Craniopharyngioma-Related Hypothalamic Obesity: A Systematic Review. World Neurosurg. 2018 Oct;118:e59-e71. doi: 10.1016/j.wneu.2018.06.121. Epub 2018 Jun 23. PMID: 29945001.
10. Roth CL, Perez FA, Whitlock KB, Elfers C, Yanovski JA, Shoemaker AH, Abuzzahab MJ. A phase 3 randomized clinical trial using a once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist in adolescents and young adults with hypothalamic obesity. Diabetes Obes Metab. 2021 Feb;23(2):363-373. doi: 10.1111/dom.14224. Epub 2020 Oct 25. PMID: 33026160; PMCID: PMC7821019
11. Gatta-Cherifi B, Mohammedi K, Cariou T, Poitou C, Touraine P, Raverot G, Brue T, Chanson P, Illouz F, Grunenwald S, Chabre O, Sonnet E, Cuny T, Bertherat J, Czernichow S, Frison E, Tabarin A. Impact of exenatide on weight loss and eating behavior in adults with craniopharyngioma-related obesity: the CRANIOEXE randomized placebo-controlled trial. Eur J Endocrinol. 2024 Mar 30;190(4):257-265. doi: 10.1093/ejendo/lvae024. PMID: 38450721.
12. Elfers CT, Roth CL. Effects of methylphenidate on weight gain and food intake in hypothalamic obesity. Front Endocrinol (Lausanne). 2011 Dec 14;2:78. doi: 10.3389/fendo.2011.00078. PMID: 22649386; PMCID: PMC3355874.
13. Greenway FL, Bray GA. Treatment of hypothalamic obesity with caffeine and ephedrine. Endocr Pract. 2008 Sep;14(6):697-703. doi: 10.4158/EP.14.6.697. PMID: 18996788.
14. Dimitri P, Roth CL. Treatment of Hypothalamic Obesity With GLP-1 Analogs. J Endocr Soc. 2024 Nov 14;9(1):bvae200. doi: 10.1210/jendso/bvae200. PMID: 39703362; PMCID: PMC11655849.
15. Svendstrup M, Rasmussen AK, Kistorp C, Klose M, Andreassen M. Semaglutide treatment of hypothalamic obesity - a real-life data study. Pituitary. 2024 Oct;27(5):685-692. doi: 10.1007/s11102-024-01429-5. Epub 2024 Aug 9. PMID: 39120810; PMCID: PMC11513754.
16. Ng VWW, Gerard G, Koh JJK, Loke KY, Lee YS, Ng NBH. The role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for weight control in individuals with acquired hypothalamic obesity-A systematic review. Clin Obes. 2024 Jun;14(3):e12642. doi: 10.1111/cob.12642. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38273176.