

La pharmacothérapie
dans le traitement de l'obésité

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation de la pertinence des
modes d'intervention en santé



La pharmacothérapie dans le traitement de l'obésité

Rédaction

Geneviève Duplain Cyr
Marie-Pierre Rousseau
Isabelle Dufort
Faiza Boughrassa

Collaboration

Sylvie Arbour

Coordination scientifique

Frédéric St-Pierre

Direction

Catherine Truchon
Ann Lévesque



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteures principales

Geneviève Duplain Cyr, B. Pharm, M. Sc.
Marie-Pierre Rousseau, B. Pharm, M. Sc.
Isabelle Dufort, Ph. D.
Faiza Boughrassa, M. Sc.

Collaboratrice interne

Sylvie Arbour, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Directrice adjointe, volets scientifique et transversal

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage de l'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.
Bin Chen, *tech. doc.*

Soutien administratif

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Gilles Bordage, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022
ISBN 978-2-550-93004-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). La pharmacothérapie dans le traitement de l'obésité. État de connaissances rédigé par Geneviève Duplain Cyr, Marie-Pierre Rousseau, Isabelle Dufort et Faiza Boughrassa. Québec, Qc : INESSS; 2022. 63 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Groupe de cliniciens

D^{re} Marie-Andrée Corbeil, endocrinologue, CISSS de la Montérégie-Centre

D^{re} Mélanie Henderson, pédiatre-endocrinologue, CHU Sainte-Justine

D^{re} Marie-France Langlois, endocrinologue, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

D^{re} Marie-Philippe Morin, spécialiste en médecine interne, IUCPQ

D^r Farouk Radwan, médecin-biochimiste, directeur des cliniques médicales d'amaigrissement (CMA)

Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^r André Carpentier, endocrinologue, CIUSSS de l'Estrie - CHUS, directeur du Centre de recherche du CHUS

D^r Yves Robitaille, spécialiste en médecine interne, directeur médical au Centre de médecine métabolique de Lanaudière

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

Francois-Xavier Houde, Pharm. D, M. Sc.

Hervé Zomahoun, méthodologiste au Bureau – Méthodologies et éthique, INESSS

Déclarations d'intérêts

Les auteures de ce rapport et leur collaboratrice interne déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts; aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation. Les membres du groupe d'experts et les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^r André Carpentier : partenariat avec de nombreux organismes publics, parapublics et pharmaceutiques dans le cadre de sa fonction de directeur du Centre de recherche du CHUS; coauteur dans le cadre de guides de pratique clinique; auteur de plusieurs publications scientifiques dans le domaine de l'obésité; ancien directeur du réseau et membre du comité exécutif du CMDO du FRSQ; membre du conseil professionnel de Diabète Québec; codirecteur scientifique d'Action Diabète Canada; honoraires de la part de plusieurs compagnies pharmaceutiques pour sa participation comme conférencier ou membre d'un comité consultatif.

D^{re} Marie-Andrée Corbeil : honoraires de la part des compagnies Novo Nordisk et Eli Lilly comme conférencière.

D^e Mélanie Henderson : coauteure d'une revue systématique concernant l'efficacité et l'innocuité de la metformine dans le traitement de l'obésité pédiatrique; participation à un débat sur la pharmacothérapie pour l'obésité pédiatrique au Canadian Pediatric Endocrine Group Annual Scientific Meeting.

D^e Marie-France Langlois : coauteure et membre du comité directeur de la ligne directrice de pratique canadienne sur le traitement de l'obésité; honoraires de la part des compagnies Novo Nordisk, Eli Lilly et Takeda pour la participation aux travaux d'un comité-conseil et comme conférencière (Novo Nordisk); chercheure principale pour des projets de recherche clinique promus par les compagnies AstraZeneca, Exelixis, Groupe TIMI, Merck Canada et Novo Nordisk.

D^e Marie-Philippe Morin : honoraires de la part des compagnies Novo Nordisk et Bausch Health pour la participation aux travaux d'un comité-conseil et comme conférencière; participation en tant que co-investigatrice pour les études SCALE, SELECT et STEP 1 (Novo Nordisk).

D^r Farouk Radwan : directeur du comité scientifique des cliniques médicales d'amaigrissement; honoraires de la part de la compagnie Novo Nordisk comme conférencier sur la pharmacothérapie de l'obésité.

D^r Yves Robitaille : honoraires de la part de Novo Nordisk et Bausch Health pour la participation en tant que consultant médical; conférencier et investigateur principal pour les études SELECT, ESSENCE, Step-10 et STEP-HFpEF; membre du comité d'experts en obésité du Québec, organisme créé initialement conjointement par Novo Nordisk et Bausch Health. Ce comité est maintenant indépendant de l'appui financier pharmaceutique.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document; les conclusions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	VI
SIGLES ET ACRONYMES.....	X
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1 Questions d'évaluation.....	3
1.2 Méthode de synthèse des données scientifiques (questions 1 et 2).....	4
1.2.1 Type de revue de la littérature.....	4
1.2.2 Stratégie de repérage de la littérature.....	5
1.2.3 Critères et processus de sélection des documents.....	5
1.2.4 Évaluation de la qualité méthodologique.....	6
1.2.5 Extraction des données scientifiques issues de la littérature.....	7
1.2.6 Analyse critique et synthèse.....	7
1.3 Méthode de synthèse de l'information clinique, des positions et des recommandations issues de la littérature (question 3).....	8
1.3.1 Type de revue de la littérature.....	8
1.3.2 Stratégie de repérage de la littérature.....	8
1.3.3 Critères et processus de sélection des documents.....	9
1.3.4 Évaluation de la qualité méthodologique.....	10
1.3.5 Extraction des informations, recommandations et positions.....	10
1.3.6 Analyse critique et synthèse.....	10
1.4 Méthode de synthèse des données contextuelles (question 4).....	10
1.4.1 Organisation des services et politiques de remboursement au Canada et à l'international.....	10
1.5 Méthode d'analyse pharmacoéconomique (question 5).....	11
1.5.1 Type de revue de la littérature.....	11
1.5.2 Stratégies de repérage de la littérature.....	11
1.5.3 Critères et processus de sélection des documents.....	12
1.5.4 Évaluation de la qualité méthodologique des documents et de la transférabilité des analyses économiques.....	12
1.5.5 Extraction des données pharmacoéconomiques.....	13
1.5.6 Analyse et synthèse des données issues de la littérature.....	13
1.6 Méthode de synthèse des différentes perspectives recueillies à partir de consultations (question 6).....	13
1.6.1 Stratégie de collecte, processus et approche pour garantir la qualité et l'intégrité des informations recueillies.....	13
1.6.2 Analyse et synthèse.....	14
1.7 Processus de validation externe.....	14

1.8	Confidentialité et considérations éthiques.....	14
1.9	Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles	14
1.10	Gestion des références	15
2	RÉSULTATS	16
2.1	Description des études repérées.....	16
2.2	Efficacité et innocuité des médicaments contre l'obésité.....	17
2.2.1	Chez l'adulte.....	17
2.2.2	Chez l'enfant.....	25
2.3	Aspects cliniques.....	31
2.3.1	Critères d'amorce du traitement.....	31
2.3.2	Critères de poursuite et d'arrêt du traitement.....	32
2.3.3	Contre-indications.....	33
2.4	Aspect économique.....	35
2.5	Aspect organisationnel	42
2.5.1	Critères de remboursement dans les autres juridictions.....	42
2.5.2	Restrictions sur l'usage de la pharmacothérapie	44
2.6	Perspective des cliniciens	45
2.6.1	Besoins pour la pharmacothérapie contre l'obésité	45
2.6.2	Durée du traitement.....	48
2.6.3	Organisation des services	49
	CONSTATS	50
	FORCES ET LIMITES DES TRAVAUX.....	53
	CONCLUSION.....	55
	RÉFÉRENCES	56

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Questions d'évaluation	4
Tableau 2	Critères d'inclusion et d'exclusion des publications	6
Tableau 3	Critères d'inclusion et d'exclusion (question 3) pour les modalités de bonne pratique clinique (PIPOH).....	9
Tableau 4	Critères d'inclusion et d'exclusion des publications (question 5)	12
Tableau 5	Prix estimé des médicaments contre l'obésité pour 12 mois (converti en dollars canadiens pour l'année 2022)	38

RÉSUMÉ

Introduction

Au cours des dernières décennies, l'obésité est devenue un problème de santé publique majeur en raison de la croissance de sa prévalence à l'échelle mondiale, avec comme conséquence l'augmentation de plusieurs affections chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, les troubles musculosquelettiques et certains cancers [OMS, 2020]. Au Québec, la prévalence de l'obésité abdominale, la forme la plus dommageable, a plus que doublé en 20 ans, passant de 21 % à 48 % chez les femmes et de 14 % à 32 % chez les hommes [INSPQ, 2019]. La prise en charge de l'obésité repose essentiellement sur des interventions comportementales axées sur le mode de vie, notamment l'alimentation et l'exercice physique. Selon les auteurs du guide de pratique clinique canadien sur la prise en charge de l'obésité, l'association d'un traitement pharmacologique permettrait d'amplifier l'effet des mesures comportementales [Wharton *et al.*, 2020]. Au Québec, toutefois, les médicaments contre l'obésité font partie de la liste des produits exclus du régime public d'assurance médicaments et ne sont donc pas couverts. Par ailleurs, moins de 20 % de la population canadienne disposant d'un régime privé d'assurance médicaments a droit au remboursement de ces médicaments.

Dans le cadre de ses travaux sur l'organisation des soins et services en médecine bariatrique et plus généralement sur l'obésité, le ministère de la Santé et des Services sociaux a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux de produire un état des connaissances sur l'efficacité, l'innocuité, l'efficience et l'usage recommandé des médicaments dans le traitement de l'obésité, afin de le soutenir dans sa réflexion concernant la pertinence d'élargir la couverture publique à ce type de médicaments pour certaines clientèles bien définies.

Le présent rapport dresse un état des connaissances actuelles portant sur quatre médicaments approuvés par Santé Canada pour le traitement de l'obésité, soit le sémaglutide, le liraglutide, l'orlistat, le naltrexone/bupropion, ainsi que pour le tirzépate, qui n'est pas encore approuvé par Santé Canada, mais qui est commercialisé dans d'autres régions du monde, notamment aux États-Unis, pour le traitement du diabète de type 2 et qui est en cours d'étude pour le traitement de l'obésité.

Méthodologie

Une revue systématique de la littérature scientifique et pharmacoéconomique ainsi que de documents présentant des positions, recommandations et lignes directrices de sociétés savantes ou d'autres organisations a été réalisée selon des critères préétablis. De l'information contextuelle ainsi que la perspective de cliniciens issus des spécialités médicales concernées ont aussi été colligées. Dans la revue systématique de la littérature réalisée dans le cadre du présent projet, l'efficacité, l'innocuité et l'efficience de cinq médicaments utilisés dans le traitement de l'obésité ont été évaluées en tenant compte des principaux éléments suivants : perte de poids, effet sur les marqueurs

cardiométaboliques, effet sur la qualité de vie, effets indésirables gastro-intestinaux, arrêt pour effets indésirables, coût et rapport coût-efficacité différentiel.

Résultats

Des médicaments efficaces pour la perte de poids à court terme, lorsqu'utilisés en concomitance avec la modification des habitudes de vie

En ce qui concerne les personnes vivant avec l'obésité, la revue de littérature réalisée a permis de dégager les constats suivants concernant la prise de médication contre l'obésité en concomitance avec la modification des habitudes de vie en comparaison avec la modification des habitudes de vie seule :

- Chez l'adulte, le sémaglutide, le liraglutide, le tirzépate, l'orlistat et le naltrexone/bupropion réduisent le poids de façon statistiquement significative (niveau de preuve scientifique modéré à élevé). En fonction du médicament utilisé, la perte de poids moyenne observée avec la pharmacothérapie pourrait s'échelonner entre 3 et 17 % de plus qu'avec la modification des habitudes de vie seule. Une amélioration statistiquement significative du score de qualité de vie est également observée avec tous ces médicaments (niveau de preuve scientifique modéré à élevé), sauf l'orlistat (niveau de preuve scientifique modéré) et le tirzépate (niveau de preuve insuffisant). Chez les jeunes de 12 à 18 ans, l'orlistat et le liraglutide combinés à une modification des habitudes de vie entraînent une réduction statistiquement significative du poids ou du gain de poids et de l'indice de masse corporelle (niveau de preuve scientifique modéré).
- Les paramètres cardiométaboliques suivants sont améliorés de façon statistiquement significative par la médication contre l'obésité chez l'adulte : tension artérielle (sémaglutide, liraglutide, tirzépate et orlistat), taux d'hémoglobine glyquée (liraglutide et orlistat), taux de cholestérol de faible densité (LDL-C) (tirzépate et orlistat) (niveau de preuve scientifique faible à modéré). Chez les jeunes de 12 à 18 ans, une diminution statistiquement significative du taux d'hémoglobine glyquée est observée avec l'usage de liraglutide (niveau de preuve scientifique modéré).
- Chez l'adulte, on observe une augmentation statistiquement significative du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux avec tous les médicaments contre l'obésité analysés (niveau de preuve scientifique modéré). Toutefois, aucune différence statistiquement significative du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux sévères n'est observée (niveau de preuve scientifique faible à modéré), à l'exception d'une augmentation statistiquement significative avec le tirzépate aux doses de 10 et 15 mg (niveau de preuve scientifique modéré). Une augmentation statistiquement significative du risque d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables est observée avec tous les médicaments contre l'obésité analysés (niveau de preuve scientifique modéré à élevé).

- Chez les jeunes de 12 à 18 ans, une augmentation statistiquement significative des nausées (niveau de preuve scientifique modéré) et du taux d'abandon en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux (niveau de preuve scientifique faible) est observée avec le liraglutide. Aucune différence statistiquement significative n'est observée dans le taux d'effets indésirables sérieux ni dans le taux d'arrêt pour effets indésirables avec l'usage de l'orlistat en pédiatrie (niveau de preuve scientifique faible).
- Aucune étude repérée ne permet d'apprécier les risques et les bénéfices réels de la prise d'un médicament contre l'obésité à long terme.

Des outils supplémentaires pertinents pour les personnes vivant avec une obésité sévère ayant un impact significatif sur leur santé

- Les sociétés savantes ainsi que les cliniciens consultés recommandent que la pharmacothérapie contre l'obésité fasse partie d'un ensemble d'interventions qui inclut une modification des habitudes de vie, des changements de l'alimentation, de l'activité physique et des interventions comportementales.
- Selon les cliniciens consultés, l'accès à une équipe multidisciplinaire spécialisée dans le traitement de l'obésité est essentiel au succès de toute intervention visant la perte de poids durable.
- Seuls l'Australie et le Royaume-Uni (à l'exception de l'Écosse) remboursent certains médicaments contre l'obésité, mais généralement uniquement pour les adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 35 kg/m² et une comorbidité associée à l'obésité. Au Royaume-Uni, le liraglutide et le sémaglutide ne sont remboursés que s'ils sont prescrits par des services spécialisés multidisciplinaires de gestion du poids de niveau 3 ou 4. L'évaluation aux fins de remboursement du sémaglutide est en cours dans plusieurs juridictions (p. ex. France, Écosse, États-Unis). Aucune juridiction ne rembourse le tirzépate, mais cette molécule n'a pas encore reçu l'approbation des autorités de santé pour son usage dans le traitement de l'obésité. Aucun pays ne rembourse à l'heure actuelle la médication contre l'obésité chez l'enfant.
- La plupart des guides de pratique clinique et monographies s'alignent sur la littérature disponible et recommandent l'usage de la pharmacothérapie en concomitance avec la modification des habitudes de vie chez les personnes avec un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² ou à 27 kg/m² avec au moins une comorbidité associée à l'obésité. Dans la pratique, toutefois, les cliniciens consultés l'envisageraient plutôt chez les personnes qui présentent une obésité associée à un risque cardiométabolique augmenté ou à des répercussions physiques ou psychologiques importantes, soit les personnes qui présentent un score EOSS (*Edmonton obesity staging system*) supérieur ou égal à 2 ou un IMC supérieur ou égal à 35 kg/m² avec une comorbidité associée à l'obésité, ce qui rejoint les critères de remboursement des médicaments contre l'obésité au Royaume-Uni. Les cliniciens consultés identifient également un besoin pour

les personnes qui doivent perdre du poids afin qu'elles soient admissibles à une chirurgie bariatrique ou à une autre intervention chirurgicale qui pourrait améliorer de façon importante leur santé et leur bien-être.

- Selon la plupart des sociétés savantes et des cliniciens consultés, la pharmacothérapie contre l'obésité pourrait être prise sur une longue période, soit plus de 12 semaines, et sa poursuite doit être évaluée individuellement pour chaque personne selon de multiples facteurs (cardiométaboliques, psychologiques, physiques et sociaux). La plupart des sociétés savantes recommandent qu'elle soit interrompue si 5 % du poids initial de la personne n'est pas perdu dans les 12 premières semaines (ou 3 % si la personne a un diabète de type 2). Les médicaments contre l'obésité sont contre-indiqués chez les femmes enceintes, qui allaitent ou qui essaient de concevoir un enfant.
- Les lignes directrices recensées portant sur l'obésité pédiatrique recommandent l'usage de l'orlistat (le seul médicament approuvé en pédiatrie au moment de la publication), comme ajout à la modification des habitudes de vie lorsqu'un tel changement n'a pas permis d'entraîner une perte de poids significative. Selon les cliniciens consultés, la médication serait envisagée chez les enfants qui, malgré la modification des habitudes alimentaires, demeurent avec un IMC supérieur ou égal au 99^e percentile ou au 97^e percentile en présence d'une complication associée à l'obésité.
- Selon les études pharmacoéconomiques disponibles, les médicaments contre l'obésité seraient inefficients à court terme (entre 1 et 5 ans), puisque leur coût est trop élevé lorsque le seul bénéfice considéré est la perte de poids. Peu d'études permettent d'apprécier l'efficacité de ces médicaments à plus long terme dans une perspective sociétale. Toutefois, le rapport préliminaire de l'Institute for Clinical and Economic Review (ICER, États-Unis) indique que la prise à long terme du naltrexone/bupropion serait efficace sur un horizon temporel à vie. L'ICER souligne toutefois que le sémaglutide pourrait devenir efficace si son coût d'acquisition était réduit de façon importante étant donné qu'il est associé à un bénéfice net plus important que le liraglutide et le naltrexone/bupropion. De plus, les évaluations pharmacoéconomiques des produits de connaissance publiés par le National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni) sur le liraglutide et le sémaglutide laissent supposer l'efficacité à long terme de ces médicaments sous certaines conditions.

Conclusions

Les constats issus des présents travaux ont permis d'apprécier la place que la pharmacothérapie pourrait occuper dans le traitement de l'obésité chez l'adulte et chez l'enfant et permettront de soutenir le ministère de la Santé et des Services sociaux dans sa réflexion sur la pertinence de retirer les médicaments prescrits pour le traitement de l'obésité de la liste des exclusions du régime public d'assurance médicaments. Le cas échéant, une évaluation plus complète et ciblée devra toutefois être réalisée par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, selon les processus établis à la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement. En effet, afin de déterminer si ces molécules devraient être remboursées par le régime public d'assurance médicaments, et selon quelles conditions, l'INESSS devra en évaluer globalement la valeur et faire des recommandations au ministre. Par ailleurs, malgré l'apport potentiel de la pharmacothérapie, l'organisation de services multidisciplinaires pour la gestion de l'obésité apparaît essentielle pour offrir un suivi adéquat, et ce, peu importe l'intervention proposée.

SUMMARY

Pharmacotherapy in the treatment of obesity

Introduction

Obesity has become a major public health problem in recent decades because of the increase in its prevalence worldwide, with, as a consequence, an increase in a number of chronic conditions, such as cardiovascular disease, type 2 diabetes, musculoskeletal disorders and certain cancers [OMS, 2020]. In Québec, the prevalence of abdominal obesity, the most harmful form, has more than doubled in 20 years, from 21% to 48% in women and from 14% to 32% in men [INSPQ, 2019]. The management of obesity primarily involves behavioural lifestyle interventions, notably diet and exercise. According to the authors of the Canadian clinical practice guideline on the management of obesity, including pharmacological treatment augments the effect of behavioural interventions [Wharton *et al.*, 2020]. In Québec, however, anti-obesity drugs are on the list of products excluded from the public prescription drug insurance plan and are therefore not covered. Furthermore, less than 20% of the Canadian population with a private drug insurance plan is eligible for coverage of these drugs.

As part of its work on the organization of care and services in bariatric medicine and, more generally, on obesity, the Ministère de la Santé et des Services sociaux asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux to produce a state-of-knowledge report on the efficacy, safety, cost-effectiveness and recommended use of drugs for the treatment of obesity, in order to support it in its deliberation on the advisability of extending public coverage to such drugs for certain well-defined categories of patients.

This report presents the current state of knowledge on four drugs approved by Health Canada for the treatment of obesity, namely, semaglutide, liraglutide, orlistat and naltrexone/bupropion, and on tirzepatide, which has not yet been approved by Health Canada, but which is marketed in other parts of the world, including the United States, for the treatment of type 2 diabetes and which is currently being investigated for the treatment of obesity.

Methodology

A systematic review of the scientific and pharmacoeconomic literature and of publications containing positions, recommendations and guidelines from learned societies and other organizations was carried out in accordance with preestablished criteria. Contextual information and the perspective of clinicians from the medical specialties concerned were gathered as well. In the systematic literature review carried out in this project, the efficacy, safety and cost-effectiveness of five drugs used in the treatment of obesity were evaluated with regard to the following main parameters: weight loss, the effect on cardiometabolic markers, the effect on quality of life, gastrointestinal adverse effects, discontinuation due to adverse effects, cost and the incremental cost-effectiveness ratio.

Results

Drugs effective for short-term weight loss when used in conjunction with lifestyle modification

In the case of people living with obesity, the literature review yielded the following findings regarding the use of anti-obesity drugs in conjunction with lifestyle modification compared to lifestyle modification alone:

- In adults, semaglutide, liraglutide, tirzepatide, orlistat and naltrexone/bupropion reduce weight in a statistically significant manner (moderate to high level of scientific evidence). Depending on the drug used, the mean weight loss observed with pharmacotherapy can be 3% to 17% greater than with lifestyle modification alone. In addition, a statistically significant improvement in the quality of life score is observed with all of these drugs (moderate to high level of scientific evidence), except orlistat (moderate level of scientific evidence) and tirzepatide (insufficient level of evidence). In young people aged 12 to 18 years, orlistat and liraglutide combined with lifestyle modification lead to a statistically significant reduction in weight or weight gain and body mass index (moderate level of scientific evidence).
- The following cardiometabolic parameters are statistically significantly improved with anti-obesity drugs in adults: blood pressure (semaglutide, liraglutide, tirzepatide and orlistat), the glycated hemoglobin level (liraglutide and orlistat), and the low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level (tirzepatide and orlistat) (low to moderate level of scientific evidence). In young people aged 12 to 18 years, a statistically significant decrease in the glycated hemoglobin level is observed with liraglutide (moderate level of scientific evidence).
- In adults, there is a statistically significant increase in the risk of gastrointestinal adverse effects with all of the anti-obesity drugs examined (moderate level of scientific evidence), but there is no statistically significant difference in the risk of severe gastrointestinal adverse effect (low to moderate level of scientific evidence), with the exception of a statistically significant increase with tirzepatide 10 mg and 15 mg (moderate level of scientific evidence). A statistically significant increase in the risk of treatment discontinuation due to adverse effects is observed with all the anti-obesity drugs examined (moderate to high level of scientific evidence).
- In young people aged 12 to 18 years, a statistically significant increase in nausea (moderate level of scientific evidence) and in the discontinuation rate due to gastrointestinal adverse effects (low level of scientific evidence) is observed with liraglutide. No statistically significant difference in the rate of serious adverse effects or in the discontinuation rate due to adverse effects is observed with the pediatric use of orlistat (low level of scientific evidence).
- None of the studies identified assessed the actual risks and benefits of the long-term use of an anti-obesity drug.

Additional tools concerning people living with severe obesity that is having a significant impact on their health

- The learned societies and the clinicians consulted recommend that pharmacotherapy for obesity be part of a set of interventions that includes lifestyle modification, dietary changes, physical activity, and behavioural interventions.
- According to the clinicians consulted, access to a multidisciplinary team specializing in obesity treatment is essential for the success of any intervention aimed at durable weight loss.
- Only Australia and the United Kingdom (with the exception of Scotland) cover certain anti-obesity drugs, but generally only for adults with a body mass index (BMI) ≥ 35 kg/m² and an obesity-related comorbidity. In the United Kingdom, liraglutide and semaglutide are covered only if prescribed by specialized, multidisciplinary level 3 or 4 weight management services. Semaglutide is currently being evaluated for coverage purposes in several jurisdictions (e.g., France, Scotland and the United States). Tirzepatide is not covered in any jurisdiction, but it has not yet been approved by health authorities for use in the treatment of obesity. Currently, no country covers the pediatric use of anti-obesity drugs.
- Most of the clinical practice guidelines and product monographs are consistent with the available literature and recommend the use of pharmacotherapy in conjunction with lifestyle modification in individuals with a BMI ≥ 30 kg/m² or 27 kg/m² with at least one obesity-related comorbidity. In practice, however, the clinicians consulted would consider it mainly in individuals with obesity associated with an increased cardiometabolic risk or significant physical or psychological consequences, that is, people with an Edmonton Obesity Staging System (EOSS) score of 2 or more or a BMI of 35 kg/m² or more with an obesity-related comorbidity, which is in line with the coverage criteria for anti-obesity drugs in the United Kingdom. The clinicians consulted also identified a need in people who have to lose weight to qualify for bariatric surgery or other surgery that could significantly improve their health and well-being.
- Most learned societies and most of the clinicians consulted suggest that obesity pharmacotherapy can be used over a long period of time, that is, more than 12 weeks, and that its continuation should be assessed on a case-by-case basis according to multiple factors (cardiometabolic, psychological, physical and social). Most learned societies recommend that it be discontinued if 5% of the person's initial weight is not lost within the first 12 weeks (or 3% if the person has type 2 diabetes). Anti-obesity drugs are contraindicated in women who are pregnant, breastfeeding or trying to conceive a child.

- The identified guidelines concerning pediatric obesity recommend the use of orlistat (the only drug approved for pediatric use at the time of publication) as an adjunct to lifestyle modification when such change has not resulted in significant weight loss. According to the clinicians consulted, pharmacotherapy may be considered for children who, despite dietary changes, remain at or above the 99th percentile BMI or the 97th percentile BMI in the presence of an obesity-related complication.
- According to the available pharmacoeconomic studies, anti-obesity drugs are not cost-effective in the short term (between 1 and 5 years) because their cost is too high when the only benefit considered is weight loss. Few studies have assessed the longer-term cost-effectiveness of these drugs from a societal perspective, but the preliminary report of the Institute for Clinical and Economic Review (ICER, USA) indicates that the long-term use of naltrexone/bupropion is cost-effective over a lifetime time horizon. However, the ICER points out that semaglutide could be cost-effective if its purchase cost were significantly reduced, given that it is associated with a greater net benefit than liraglutide and naltrexone/bupropion. In addition, the pharmacoeconomic evaluations of the guidances on liraglutide and semaglutide published by the National Institute for Health and Care Excellence (UK) suggest that these drugs are cost-effective in the long-term under certain conditions.

Conclusions

The findings of this report have made it possible to assess the role that pharmacotherapy could play in the treatment of obesity in adults and children. They will also help the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) consider the advisability of removing drugs prescribed for the treatment of obesity from the list of exclusions of the public prescription drug insurance plan. In such case, a more thorough and focused evaluation will have to be carried out by the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux using the processes established by the Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à fins de remboursement. In fact, to determine whether these drugs should be covered by the public prescription drug insurance plan, and under what conditions, the INESSS will need to assess their overall value and make recommendations to the minister. In addition, despite the potential contribution of pharmacotherapy, the organization of multidisciplinary services for the management of obesity appears essential for providing an adequate follow-up, regardless of the intervention proposed.

SIGLES ET ACRONYMES

ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ADA	American Diabetes Association
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
AGREE II	<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation</i> (2010)
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Program</i>
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
eCPS	electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties
EAA	Effet absolu anticipé
EBM Reviews	Evidence-based Medicine Reviews
ECRA	Essai contrôlé randomisé à répartition aléatoire
EMA	European Medicines Agency
ETD	<i>Estimated treatment difference</i>
ETS	Rapport d'évaluation des technologies de la santé
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
GMF	Groupe de médecine de famille
GPC	Guides de pratique clinique
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
HbA1c	Hémoglobine glyquée
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IMC	Indice de masse corporelle
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INAMI	Institut national d'assurance maladie-invalidité (Belgique)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
kcal	Kilocalories
LDL-C	<i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni)
NHMRC	National Health and Medical Research Council (Australie)
NHS	National Health Service (Royaume-Uni)
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme (Australie)
QALY	<i>Quality-adjusted life years</i>
R-AMSTAR	Revision of Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews

RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RCUI	Rapport coût/utilité incrémental
TAS	Tension artérielle systolique
TGA	Therapeutic Goods Administration (Australie)
VA/DoD	Department of Veterans Affairs/Department of Defense (États-Unis)

INTRODUCTION

Problématique

Au cours des dernières décennies, l'obésité est devenue un problème de santé publique majeur en raison de la croissance de sa prévalence à l'échelle mondiale, avec comme conséquence l'augmentation de plusieurs affections chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, les troubles musculosquelettiques et certains cancers [OMS, 2020]. Au Québec, la prévalence de l'obésité abdominale, la forme la plus dommageable, a plus que doublé en 20 ans, passant de 21 % à 48 % chez les femmes et de 14 % à 32 % chez les hommes [INSPQ, 2019]. Cette situation a par ailleurs été exacerbée par les mesures de confinement en contexte de pandémie de COVID-19 [Bhutani *et al.*, 2021; Browne *et al.*, 2021; Jia, 2021; Storz, 2020].

La prise en charge de l'obésité repose essentiellement sur des interventions comportementales axées sur le mode de vie, l'alimentation et l'exercice physique [Brauer *et al.*, 2015]. Selon les auteurs du guide de pratique clinique canadien sur la prise en charge de l'obésité, l'association d'un traitement pharmacologique permettrait toutefois d'amplifier l'effet des mesures comportementales et de prévenir la reprise de poids [Wharton *et al.*, 2020]. Cependant, l'utilisation de la pharmacothérapie dans la prise en charge de l'obésité serait limitée par plusieurs facteurs, notamment ses effets gastro-intestinaux indésirables, son efficacité perçue comme étant modeste, la réticence des cliniciens à la prescrire et l'adhésion incomplète des personnes au traitement à long terme [Yanovski et Yanovski, 2021; Bessesen et Van Gaal, 2018; Gomez et Stanford, 2018]. Un des freins les plus importants à l'usage de la pharmacothérapie pour la prise en charge de l'obésité est toutefois l'absence d'une reconnaissance de l'obésité en tant que maladie chronique par les différentes instances gouvernementales canadiennes [Wharton *et al.*, 2020]. Au Québec, cette non-reconnaissance se traduit notamment par l'exclusion des médicaments contre l'obésité de l'objet du régime public d'assurance médicament et, par le fait même, par leur exclusion de la liste des médicaments couverts par la RAMQ. Ce type de médicaments n'est d'ailleurs couvert par aucun des programmes publics d'assurance médicaments au Canada, et moins de 20 % de la population canadienne disposant d'un régime privé d'assurance médicaments a droit au remboursement de ces médicaments [Obésité Canada, 2019].

À l'heure actuelle, trois médicaments sont disponibles au Canada pour la prise en charge de l'obésité. Le premier, l'orlistat (Xenical^{MD}), est un inhibiteur des lipases gastro-intestinales. Le deuxième, le liraglutide (Saxenda^{MD}), est un analogue du glucagon -Like Peptide (GLP)-1. Finalement, le naltrexone-bupropion (Contrave^{MD}) est une combinaison de faibles doses du naltrexone (un antagoniste des récepteurs opioïdes) et du bupropion (un antidépresseur qui inhibe le recaptage de deux neurotransmetteurs, la dopamine et la norépinéphrine) [Wharton *et al.*, 2020]. Récemment, le sémaglutide 2,4 mg (Wegovy^{MD}) a également été approuvé aux États-Unis pour le traitement de l'obésité [The Medical Letter, 2021] et par Santé Canada pour cette indication en novembre 2021. Le sémaglutide devrait être disponible sur le marché canadien au cours de la deuxième

moitié de 2022. Le tirzépate (Mounjaro^{MD}), quant à lui, n'est pas encore approuvé aux États-Unis pour le traitement de l'obésité, mais il a récemment été approuvé pour le traitement du diabète [FDA, 2022]. Il n'est approuvé par Santé Canada pour aucune de ces indications.

Contexte de l'amorce des travaux

Dans le cadre de ses travaux sur l'organisation des soins et services pour la prise en charge de l'obésité et dans le contexte où le sémaglutide est perçu par plusieurs experts comme une percée dans le traitement de l'obésité, le MSSS a demandé à l'INESSS de produire un état des connaissances sur l'efficacité, l'innocuité et l'efficience des médicaments dans le traitement de l'obésité, afin de le soutenir dans sa réflexion concernant la pertinence de retirer la médication contre l'obésité de la liste des exclusions de la RAMQ, ce qui permettrait l'évaluation de ces médicaments à des fins de remboursement pour certaines clientèles bien définies.

Objectifs

L'objectif de ces travaux est d'évaluer la pertinence de la pharmacothérapie dans le traitement de l'obésité, notamment en ce qui a trait à l'efficacité, à l'innocuité et à l'efficience des médicaments disponibles au Canada ainsi que du tirzépate, aux recommandations de meilleures pratiques cliniques concernant leur usage, ainsi qu'aux politiques de remboursement et à l'organisation des services préconisée pour faciliter leur usage.

Livrables

L'INESSS a produit un état des connaissances sans recommandations sur la pertinence de la pharmacothérapie dans le traitement de l'obésité, sur les politiques et mesures administratives de remboursement dans les autres provinces et territoires canadiens et juridictions ayant un système de santé comparable à celui du Québec ainsi que sur l'organisation des services proposée dans la littérature pour la dispensation de la pharmacothérapie de l'obésité.

Aspects exclus

La littérature scientifique portant sur la chirurgie bariatrique, sur les aspects éthiques, sociaux et juridiques ou sur la perspective des patients ou des cliniciens n'a pas été analysée. Ce dernier aspect a cependant été documenté lors des consultations avec les parties prenantes.

1 MÉTHODOLOGIE

La méthodologie proposée pour réaliser cet état des connaissances respecte les normes de qualité de l'INESSS. Les questions d'évaluation ont été définies selon les aspects à documenter.

1.1 Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation portant sur l'efficacité et l'efficience ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO, soit la population à l'étude, l'intervention, les comparateurs et les résultats d'intérêt (*outcomes*). La question portant sur les aspects cliniques a été formulée en tenant compte des éléments du modèle PIPOH (population, interventions d'intérêt, professionnels à qui s'adressent les travaux, objectif poursuivi par les interventions ciblées [*outcomes*] et le milieu/contexte clinique où s'appliquent les interventions [*health care setting*]). La question 6 a été formulée en tenant compte des éléments du modèle SPICE (contexte clinique [*setting*], population/perspective, intervention, comparateur et évaluation [résultat et retombée]).

Aspects pharmacologiques

- 1) Quelle est l'efficacité de l'orlistat, du liraglutide, du sémaglutide, du tirzépatide ou de la combinaison naltrexone-bupropion utilisés en concomitance avec une modification des habitudes de vie comparativement à une modification seule des habitudes de vie pour le traitement de l'obésité (p. ex. perte de poids, effet sur les marqueurs cardiométaboliques)?
- 2) Quelle est l'innocuité de l'orlistat, du liraglutide, du sémaglutide, du tirzépatide ou de la combinaison naltrexone-bupropion utilisés en concomitance avec une modification des habitudes de vie comparativement à une modification seule des habitudes de vie pour le traitement de l'obésité (p. ex. effets indésirables gastro-intestinaux, toxicité)?

Aspects cliniques

- 3) Quelles sont les modalités de bonne pratique liées à l'administration de l'orlistat, du liraglutide, du naltrexone-bupropion, du sémaglutide et du tirzépatide pour le traitement de l'obésité en ce qui concerne :
 - a) les indications pour lesquelles ces médicaments sont recommandés et, le cas échéant, selon quelles conditions?
 - b) les critères d'amorce, de suivi et d'arrêt de traitement?
 - c) la durée de traitement à privilégier?
 - d) les contre-indications absolues et relatives?

Aspects organisationnels

- 4) Parmi les provinces canadiennes ou les autres juridictions ayant un système de santé comparable à celui du Québec :
- a) Y a-t-il des juridictions qui offrent une couverture publique pour ces produits? Si oui, quelles sont les mesures administratives mises en place pour le remboursement des traitements pharmacologiques de l'obésité?
 - b) Quelle organisation des services est proposée pour la dispensation des traitements pharmacologiques de l'obésité (p. ex. usage exclusif aux centres désignés)?

Aspects économiques

- 5) Quelle est l'efficacité des traitements pharmacologiques de l'obésité, lorsqu'administrés aux personnes ciblées, fondée sur des analyses économiques publiées dans la littérature scientifique?

Perspective des cliniciens

- 6) Quelle est la perspective des cliniciens sur la place de la pharmacothérapie dans le traitement de l'obésité?

Tableau 1 Questions d'évaluation

QUESTIONS D'ÉVALUATION	SOURCE D'INFORMATION		CONSULTATION D'EXPERTS
	LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE	LITTÉRATURE GRISE	
Q1	X	X	
Q2	X	X	
Q3	X	X	
Q4	X	X	
Q5	X	X	
Q6			X

1.2 Méthode de synthèse des données scientifiques (questions 1 et 2)

1.2.1 Type de revue de la littérature

Pour répondre aux questions d'évaluation 1 et 2, une revue des revues systématiques (RS), complétée par des études primaires plus récentes, le cas échéant, a été réalisée.

1.2.2 Stratégie de repérage de la littérature

Le repérage de la littérature a été réalisé par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique. Cette stratégie est présentée dans l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche de l'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit MEDLINE, Embase et Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database et NHS Economic Evaluation Database. La recherche documentaire, effectuée le 6 avril 2022, a été limitée aux revues systématiques récentes publiées à partir de 2017 et de qualité méthodologique adéquate. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents. Le site Web ClinicalTrials a aussi été consulté. Des recherches ont également été effectuées par le biais de Google et Google Scholar afin de repérer des études d'intérêt.

Une nouvelle étude primaire portant sur l'utilisation du tirzépate a été publiée pendant les présents travaux et a été incluse dans l'analyse de l'efficacité et de l'innocuité des médicaments contre l'obésité. Une mise à jour de la recherche bibliographique pour l'ensemble des médicaments d'intérêt a donc été effectuée le 5 juillet 2022.

1.2.3 Critères et processus de sélection des documents

La sélection des documents répertoriés par la recherche de l'information scientifique, à partir des titres et résumés des revues systématiques et des études primaires, a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion préétablis présentés ci-dessous ([tableau 2](#)). Afin de limiter l'analyse à la population générale vivant avec l'obésité, les publications portant exclusivement sur des comorbidités particulières, telles que le syndrome des ovaires polykystiques, la stéatose hépatique non alcoolique et l'arthrose du genou, ont été exclues. La sélection à partir de la lecture complète des articles scientifiques a été faite par deux professionnels scientifiques suivant les mêmes critères. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus et, si nécessaire, en considérant l'avis d'une troisième personne. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour l'analyse. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion ont été inscrites dans un fichier avec la qualification des références. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des documents est présenté à l'annexe B du document *Annexes complémentaires*.

Tableau 2 Critères d'inclusion et d'exclusion des publications

Critères d'inclusion	
Population	Personnes vivant avec l'obésité, soit les adultes avec un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m ² ou les enfants avec un IMC supérieur ou égal au 95 ^e percentile
Intervention	Monothérapie (orlistat, liraglutide, naltrexone-bupropion, tirzépate ou sémaglutide) utilisée en concomitance avec une modification des habitudes de vie de tous types (p. ex. régimes ou conseils nutritionnels, programmes d'activité physique)
Comparateurs	Modifications des habitudes de vie avec ou sans placebo
Résultats d'intérêt (outcomes)	<p>Efficacité (question 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Perte de poids (% , kg; ≥ 5 %¹ ou ≥ 10 % du poids corporel initial) ▪ Taux d'hémoglobine glyquée et glycémie ▪ Taux de triglycérides, cholestérol total, cholestérol-LDL-C ▪ Pression artérielle (systolique et diastolique) ▪ Amélioration de la qualité de vie <p>Innocuité (question 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets indésirables (p. ex. gastro-intestinaux, toxicité et autres complications) ayant entraîné l'arrêt du traitement ou nécessitant des soins médicaux d'urgence
Langue	Anglais, français
Type de documents/Devis d'étude	<p>Efficacité et innocuité (questions 1 et 2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Revues systématiques comportant ou non une méta-analyse ▪ Essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA)
Critères d'exclusion	
Population	Études portant exclusivement sur des personnes en surpoids ou sur des personnes atteintes de comorbidités particulières (telles que le syndrome des ovaires polykystiques, la stéatose hépatique non alcoolique et l'arthrose du genou)
Devis d'étude	Études cas-témoins, études de cohorte, rapports ou séries de cas, éditorial, thèse, mémoire, lettre à l'éditeur, résumé de congrès
Langue	Autre que le français et l'anglais
Qualité méthodologique	Revue systématique de qualité méthodologique jugée inadéquate

1.2.4 Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité des études et revues systématiques sélectionnées a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. Les désaccords ont été réglés par consensus. Les outils et grilles d'évaluation de la qualité méthodologique utilisés sont les suivants :

¹ Le seuil de significativité généralement reconnu pour la perte de poids est de 5 % (différence entre le traitement et le comparateur) [FDA, 2007].

- R-AMSTAR (*Revised assessment of multiple systematic reviews*) pour la qualité des revues systématiques [Kung *et al.*, 2010];
- l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) pour les études cliniques à répartition aléatoire (ECRA) [ASPC, 2014].

1.2.5 Extraction des données scientifiques issues de la littérature

Des tableaux présentant les caractéristiques des revues systématiques ou des études primaires et d'autres présentant les résultats par paramètre évalué (résultats d'intérêt) ont été créés. Ces tableaux ont été testés sur quelques publications pour en assurer la validité. Les données ont été extraites par un professionnel scientifique et ont été validées par un deuxième. Lorsqu'aucune valeur de p n'avait été calculée par les auteurs des études retenues pour quantifier la significativité statistique d'un résultat, celle-ci a été calculée à partir des données extraites des études primaires à l'aide de l'outil Web MedCalc^{MD}, disponible à : https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php.

1.2.6 Analyse critique et synthèse

Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les résultats des différentes études primaires et revues systématiques avec méta-analyses recensées, puis en exposant les limites et incertitudes associées à ces résultats.

1.2.6.1 Appréciation du niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt

L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique pour les paramètres cliniques d'intérêt (validés auprès d'informateurs clés) reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles au moment de la réalisation des travaux selon quatre critères :

- les limites méthodologiques et scientifiques (p. ex. nature des publications rapportant des résultats sur le paramètre d'intérêt [communication par le fabricant, résumé de conférence ou affiche, prépublication non révisée par les pairs ou publication dans un journal révisé par les pairs, etc.], force des plans d'études, hiérarchisation des critères de jugement déterminés *a priori* [paramètre principal, secondaire ou exploratoire], risque de biais et respect des critères méthodologiques, analyses en cours d'essai [intermédiaires] ou finales, ajustements statistiques ou non, comparaison directe ou non, précision);
- la cohérence/fiabilité;
- l'impact clinique;
- la généralisabilité.

Cette appréciation a été faite indépendamment par deux professionnels scientifiques. À défaut d'un consensus, l'avis d'une troisième personne a été demandé. Un niveau de

preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé, modéré, faible et insuffisant. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Une description plus détaillée de l'échelle utilisée pour déterminer la preuve scientifique est disponible à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*.

1.3 Méthode de synthèse de l'information clinique, des positions et des recommandations issues de la littérature (question 3)

1.3.1 Type de revue de la littérature

Pour répondre à la question d'évaluation 3, une revue systématique des documents présentant de l'information, des positions ou des recommandations cliniques portant sur les modalités de bonne pratique clinique relatives à l'usage du traitement pharmacologique de l'obésité a été réalisée dans la littérature scientifique et la littérature grise. La stratégie de repérage de la littérature scientifique a été élaborée en collaboration avec un conseiller en information scientifique.

1.3.2 Stratégie de repérage de la littérature

Le repérage de la littérature a été réalisé par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique. Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche de l'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database et NHS Economic Evaluation Database. La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés à partir de 2017. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Une recherche spécifique a également été effectuée afin de répertorier les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques consultés en utilisant le moteur de recherche Google.

Les sites Web d'agences et d'organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux (RAMQ, INSPQ), d'associations ou d'ordres professionnels ou de sociétés savantes en lien avec la thématique des travaux ont également été consultés (voir la liste à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*). Les sites Web des agences réglementaires suivantes ont aussi été consultés pour compléter la recherche sur l'innocuité et les mesures administratives pour le remboursement de la pharmacothérapie : Santé Canada, la U.S. Food and Drug Administration (FDA), l'Agence européenne des médicaments (EMA), le National Health Service (NHS) au Royaume-Uni, MedSafe en Nouvelle-Zélande et le Therapeutic Goods Administration (TGA) en Australie. Les monographies officielles des médicaments homologués par Santé Canada (Xenical^{MD}, Saxenda^{MD}, Contrave^{MD} et Wegovy^{MD}) ont également été consultées par le biais de la Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) de Santé Canada ou, à défaut, par l'electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (e-CPS). Étant donné que le tirzepatide n'est encore

approuvé pour le traitement de l'obésité dans aucune juridiction, sa monographie n'a pas été consultée.

Les bibliographies des publications retenues ont été parcourues afin de répertorier d'autres documents pertinents.

1.3.3 Critères et processus de sélection des documents

La sélection à partir du titre et du résumé des publications permettant de répondre aux questions d'évaluation repérées par la recherche bibliographique a été effectuée par deux professionnels scientifiques en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion présentés ci-dessous ([tableau 3](#)). La sélection à partir de la lecture complète des publications a été faite par deux professionnels scientifiques suivant les mêmes critères. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus et, si nécessaire, en considérant l'avis d'une troisième personne. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion lors de la deuxième sélection ont été inscrites dans un fichier avec la qualification des références. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des documents est présenté à l'annexe B du document *Annexes complémentaires*.

Tableau 3 Critères d'inclusion et d'exclusion (question 3) pour les modalités de bonne pratique clinique (PIPOH)

Critères d'inclusion	
Population	Personnes vivant avec l'obésité, soit les adultes avec un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m ² ou les enfants avec un IMC supérieur ou égal au 95 ^e percentile
Interventions d'intérêt	Traitement pharmacologique de l'obésité (sémaglutide, liraglutide, tirzépate, naltrexone/bupropion, orlistat)
Professionnels visés	Professionnels de la santé dont le champ d'exercice permet la prise en charge de l'obésité (p. ex. endocrinologue, médecin spécialisé en médecine bariatrique, médecin de famille)
Objectifs poursuivis par les interventions ciblées	Modalités de bonne pratique liées à l'administration de l'orlistat, du liraglutide, du naltrexone-bupropion, du tirzépate et du sémaglutide pour le traitement de l'obésité : <ul style="list-style-type: none"> ▪ indications pour lesquelles ces médicaments sont recommandés et, le cas échéant, à quelles conditions ▪ critères d'amorce, de suivi et d'arrêt de traitement ▪ durée de traitement à privilégier ▪ contre-indications absolues et relatives
Milieu et contexte clinique de l'intervention (health care setting)	Cliniques externes, unités de médecine familiale, soins spécialisés, soins ambulatoires

Type de documents	Guides de pratique clinique (GPC), consensus d'experts, déclarations des positions, lignes directrices/guides de bonne pratique, rapports d'ETS
Année de publication	À partir de 2017
Critères d'exclusion	
Langue	Autre que le français et l'anglais
Qualité méthodologique	Guides de pratique clinique ou autres documents dont la qualité méthodologique est jugée inadéquate

1.3.4 Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. L'outil d'évaluation de la qualité méthodologique AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) [Brouwers *et al.*, 2010] a été utilisé pour évaluer la qualité des documents comportant des lignes directrices.

1.3.5 Extraction des informations, recommandations et positions

L'extraction de l'information et des recommandations cliniques publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments permettant de répondre aux questions d'évaluation ont été effectuées par un professionnel scientifique à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'assurer leur validité. Les extractions ont été validées par un deuxième professionnel scientifique.

1.3.6 Analyse critique et synthèse

Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées et en mettant en parallèle la qualité méthodologique et les critères PIPOH des documents analysés.

1.4 Méthode de synthèse des données contextuelles (question 4)

1.4.1 Organisation des services et politiques de remboursement au Canada et à l'international

1.4.1.1 Type de revue de la littérature

Pour répondre à la question d'évaluation 4, une revue de la littérature scientifique et de la littérature grise a été effectuée pour documenter divers aspects entourant les interventions pharmacologiques indiquées dans le traitement de l'obésité.

1.4.1.2 Stratégie de repérage et de collecte

Les documents et sites Web des gouvernements fédéral, territoriaux et provinciaux, des autres juridictions hors Canada ou encore ceux d'associations, de fédérations et d'ordres professionnels et des agences d'évaluation des technologies (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) ont été consultés par un professionnel scientifique en avril 2022. Une mise à jour de la recherche a été effectuée en juillet 2022.

1.4.1.3 Extraction des informations

L'extraction a été faite par un seul professionnel scientifique et aucune validation par une deuxième personne n'a été effectuée.

1.4.1.4 Analyse et synthèse

Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant l'information recensée et les similitudes et les divergences des documents analysés.

1.5 Méthode d'analyse pharmacoéconomique (question 5)

1.5.1 Type de revue de la littérature

Pour répondre à la question d'évaluation 5, une revue systématique de la littérature scientifique et de la littérature grise circonscrite à l'aspect économique du traitement pharmacologique de l'obésité a été réalisée.

1.5.2 Stratégies de repérage de la littérature

Le repérage de la littérature a été réalisé par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique. Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche de l'information scientifique a été effectuée dans plusieurs bases de données MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database et NHS Economic Evaluation Database. La recherche a été effectuée en avril 2022 et limitée aux études publiées depuis 2017, en français ou en anglais. Une mise à jour de la recherche a été effectuée en juillet 2022.

Plusieurs sites Internet ont également été consultés, soit ceux des ministères de la santé canadiens et étrangers ou des organismes gouvernementaux et non gouvernementaux consacrés aux activités d'évaluation économique, des agences, sociétés savantes, associations et institutions, notamment l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Santé Canada, l'Institute of Health Economics (IHE), l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), le National Health Service (NHS, Royaume-Uni), le National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Royaume-Uni), la Haute Autorité de Santé (HAS, France), le Collège des économistes de la santé (CES, France), l'Australian Institute of Health and Welfare (AIHW), le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgique), les Centers for Disease Control and Prevention (CDC, États-Unis), l'International Network of Agencies for Health

Technology Assessment (INAHTA), l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).

1.5.3 Critères et processus de sélection des documents

La sélection à partir du titre et du résumé des publications permettant de répondre aux questions d'évaluation repérées par la recherche bibliographique a été effectuée par deux professionnels scientifiques en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessous ([tableau 4](#)). La sélection à partir de la lecture complète des publications a été faite par deux professionnels scientifiques suivant les mêmes critères. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus en considérant l'avis d'une troisième personne.

Tableau 4 Critères d'inclusion et d'exclusion des publications (question 5)

Critères d'inclusion	
Population	Personnes vivant avec l'obésité, soit les adultes avec un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m ² ou les enfants avec un IMC supérieur ou égal au 95 ^e percentile
Intervention	Monothérapie (orlistat, liraglutide, tirzépate, naltrexone-bupropion ou sémaglutide) utilisée en concomitance avec une modification des habitudes de vie
Comparateurs	Modifications des habitudes de vie avec ou sans placebo, absence d'intervention ou autres interventions jugées efficaces pour la perte de poids
Résultats d'intérêt (outcomes)	Coût et efficience (p. ex. coût-utilité) Efficacité, innocuité et qualité de vie
Langue	Anglais, français
Type de documents/Devis d'études	Revue systématique, études de cohortes, études cas-témoins et analyses économiques

1.5.4 Évaluation de la qualité méthodologique des documents et de la transférabilité des analyses économiques

L'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. Pour évaluer la qualité méthodologique de la littérature scientifique économique, l'outil *Critical Appraisal Skills Programme*® (CASP) a été utilisé. Les documents produits par d'autres agences d'évaluation ont été adaptés au contexte québécois selon l'approche aHTA (*adaptive Health Technology Assessment*) [Nemzoff *et al.*, 2021]. Les études ont également été évaluées en fonction des critères de pertinence, de qualité et de transférabilité, à l'aide de l'outil développé par Welte et ses collaborateurs [2004].

1.5.5 Extraction des données pharmacoéconomiques

L'extraction des caractéristiques des études scientifiques économiques retenues a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide d'un tableau d'extraction préétabli, basé sur l'outil CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* [CHEERS]) [Husereau *et al.*, 2022]. Les informations extraites ont été validées par un deuxième professionnel scientifique.

1.5.6 Analyse et synthèse des données issues de la littérature

Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les résultats des différentes études pharmacoéconomiques recensées puis en exposant les limites et incertitudes associées à ces résultats. Les coûts ont été adaptés au contexte québécois.

Aucune analyse d'impact budgétaire n'a été effectuée dans le cadre de ce projet, étant donné l'incertitude entourant les critères de remboursement potentiels qui pourraient être utilisés au Québec.

1.6 Méthode de synthèse des différentes perspectives recueillies à partir de consultations (question 6)

Différentes perspectives ont été recueillies dans le cadre de ces travaux. Des échanges ont permis de comparer les données scientifiques et informations recensées dans la littérature à celles issues de la pratique clinique québécoise.

1.6.1 Stratégie de collecte, processus et approche pour garantir la qualité et l'intégrité des informations recueillies

1.6.1.1 Consultation de cliniciens québécois

L'INESSS a consulté cinq cliniciens québécois qui représentaient les principales disciplines concernées (endocrinologie adulte et pédiatrique, médecine bariatrique, médecine générale en clinique d'obésité privée) pour obtenir leurs perspectives relativement à l'usage de la pharmacothérapie dans le traitement de l'obésité chez l'adulte et l'enfant. La composition de ce groupe est présentée dans les pages liminaires du présent document. Chaque clinicien a été rencontré individuellement au courant du mois de mai 2022. Les échanges ont notamment permis de recueillir la perspective des cliniciens sur les aspects généraux suivants : aspects cliniques, considérations sociales et organisationnelles.

1.6.2 Analyse et synthèse

Les consultations avec le groupe de cliniciens ont été enregistrées avec l'accord des participants. Des comptes rendus écrits basés sur les commentaires recueillis au cours de ces rencontres ont par la suite été extraits et envoyés par courriel aux différents intervenants pour validation. Une synthèse narrative de ces informations a été réalisée et ajoutée au présent document.

1.7 Processus de validation externe

L'état des connaissances a été envoyé à deux lecteurs externes pour qu'ils évaluent la pertinence de son contenu et sa qualité scientifique globale. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur implication dans le domaine du traitement de l'obésité et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec. Le nom et l'affiliation des lecteurs externes sont présentés dans les pages liminaires de l'état des connaissances. Tous les commentaires des lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés au document final, le cas échéant. Ces commentaires ont été reproduits dans des tableaux récapitulatifs présentés à l'annexe J du document *Annexes complémentaires*.

1.8 Confidentialité et considérations éthiques

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées sont également tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et chaque collaborateur participant aux travaux a pris connaissance du code d'éthique et s'est engagé à le respecter.

1.9 Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toute personne appelée à collaborer à ce dossier a déclaré les intérêts personnels qui la placent dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elle a également déclaré les différentes activités professionnelles ou les rôles qui la placent dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration est faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les déclarations remplies par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par l'équipe de projet. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer, selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires de l'état des connaissances par souci de transparence.

1.10 Gestion des références

La gestion des références a été faite à l'aide du logiciel bibliographique EndNote. Les publications ont été classées par groupes identifiés selon les questions d'évaluation et l'information pertinente à référencer dans le rapport. Le fichier EndNote est enregistré dans un répertoire électronique réservé au projet et géré par les membres de l'équipe de projet.

2 RÉSULTATS

2.1 Description des études repérées

La recherche de l'information scientifique a permis de répertorier 6 301 publications, parmi lesquelles 16 ont été retenues :

- trois revues systématiques (RS) qui correspondaient aux critères de sélection pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des traitements pharmacologiques de l'obésité [Shi *et al.*, 2022; Ryan *et al.*, 2021; Selvendran *et al.*, 2018] :
 - une RS avec méta-analyse en réseau pour la population adulte, qui totalisait 37 863 sujets [Shi *et al.*, 2022],
 - deux RS pour la population pédiatrique, qui totalisaient respectivement 493 et 608 sujets [Ryan *et al.*, 2021; Selvendran *et al.*, 2018];
- trois essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) qui ont évalué l'efficacité et l'innocuité des traitements pharmacologiques de l'obésité chez l'adulte, qui incluaient respectivement 2 539, 401 et 185 sujets [Jastreboff *et al.*, 2022; Kadowaki *et al.*, 2022; Neeland *et al.*, 2021];
- dix guides de pratique clinique (GPC), qui ont abordé les aspects cliniques :
 - un GPC canadien, élaboré par Obésité Canada en partenariat avec l'Association canadienne des médecins et chirurgiens bariatriques [Pedersen *et al.*, 2020; Wharton *et al.*, 2020],
 - deux GPC américains, élaborés respectivement par l'American Diabetes Association (ADA) ainsi que par le Department of Veterans Affairs/Department of Defense (VA/DoD) [ADA, 2022; VA/DoD, 2020],
 - quatre GPC qui proviennent de l'international, élaborés par le ministère de la Santé de la Nouvelle-Zélande, le ministère de la Santé publique du Qatar, la Haute Autorité de Santé (HAS) en collaboration avec la Fédération française de nutrition (FFN) ainsi que par un groupe d'experts européens [HAS et FFN, 2022; MOPH Qatar, 2020b; Durrer Schutz *et al.*, 2019; Jull *et al.*, 2011],
 - trois GPC élaborés pour la population pédiatrique par The European Society of Endocrinology en collaboration avec The Pediatric Endocrine Society, par le ministère de la Santé publique du Qatar ainsi que par The Korean Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition [MOPH Qatar, 2020a; Yi *et al.*, 2019; Styne *et al.*, 2017].

Aucune publication portant sur l'usage des médicaments d'intérêt pendant la grossesse, l'allaitement ou en préconception n'a été repérée.

Le processus de sélection des études est présenté sous forme d'un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] à la figure B-1 de l'annexe B du document *Annexes complémentaires*. La liste complète des publications retenues de même que celle des publications exclues lors de la deuxième sélection, avec les raisons de leur exclusion, sont présentées à l'annexe C. L'évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus est présentée à l'annexe D. La qualité méthodologique des 10 GPC, des 3 RS analysées et des 3 ECRA a été jugée adéquate selon la grille AGREE II, R-AMSTAR et ASPC, respectivement. Les recommandations cliniques des lignes directrices adultes et pédiatriques sont présentées à l'annexe E, dans les tableaux E-1 et E-2 respectivement. Les caractéristiques et résultats des RS et des publications primaires retenues sont présentés dans les tableaux E-3 à E-13 de l'annexe E du document *Annexes complémentaires*.

2.2 Efficacité et innocuité des médicaments contre l'obésité

2.2.1 Chez l'adulte

2.2.1.1 Sémaglutide, liraglutide, orlistat et naltrexone/bupropion

Une revue systématique récente avec méta-analyse en réseau de bonne qualité méthodologique a été retenue pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des médicaments contre l'obésité chez l'adulte [Shi *et al.*, 2022]. Cette RS couvrait une période de recherche allant jusqu'au 23 mars 2021 et a inclus dans son analyse 86 ECRA qui portaient sur les médicaments d'intérêt (orlistat : 65 ECRA, liraglutide : 18 ECRA, naltrexone/bupropion : 7 ECRA, sémaglutide : 5 ECRA) en concomitance avec une modification des habitudes de vie. Le tirzépatide n'était pas inclus dans cette RS. Le comparateur était la modification des habitudes de vie, avec ou sans placebo. Les modifications d'habitudes de vie les plus fréquemment utilisées étaient les régimes hypocaloriques (déficit d'environ 500 kilocalories par jour), les rencontres régulières avec des nutritionnistes et la prescription d'un programme d'activités physiques. Quinze études, dont dix concernant l'orlistat, ont utilisé un autre médicament actif comme comparateur (p. ex. simvastatine, fénofibrate, metformine, phentermine, ezetimibe, sibutramine), mais seuls les résultats des comparaisons directes, c'est-à-dire sans médicament actif, ont été extraits dans le cadre des présents travaux. La durée minimale du suivi était de 12 semaines, avec une médiane de 26 semaines et une moyenne de 43 semaines. Les études provenaient surtout de l'Europe (41 %) et de l'Amérique du Nord (34 %). La population à l'étude, qui totalisait 37 863 adultes en surpoids ou vivant avec l'obésité pour l'ensemble des médicaments d'intérêt (orlistat : 18 197, liraglutide : 6 356, naltrexone/bupropion : 8 889, sémaglutide : 4 421), était féminine à 75 % et l'âge médian était de 47 ans (étendue interquartile [IQR] de 43 à 54 ans). L'indice de masse corporelle (IMC) médian au début des études était de 35,3 kg/m² (IQR : 33,1-36,8), mais plusieurs études pouvaient inclure des personnes en surpoids : neuf études (8 portant sur l'orlistat et 1 portant sur le liraglutide) avaient une population avec un IMC moyen entre 26 et 30 kg/m² au début de l'étude. Parmi les sujets, 41 % étaient diabétiques,

soit 18 % des sujets des études portant sur le sémaglutide et le liraglutide, 62 % sur le naltrexone/bupropion et 45 % sur l'orlistat. De plus, la proportion de comorbidités reliées à l'obésité était de moins de 10 % pour chaque catégorie (p. ex. hypertension 2,8 %, dyslipidémie 4,9 %).

Pour compléter la période de recherche qui n'est pas couverte par la RS, soit à partir du 23 mars 2021, deux ECRA portant sur le sémaglutide ou le liraglutide ont également été retenus. Le premier, l'étude STEP-6, avait pour objectif d'évaluer les effets du sémaglutide en concomitance avec une modification des habitudes de vie en comparaison avec la modification des habitudes de vie et un placebo pendant 68 semaines pour le contrôle du poids chez les adultes asiatiques vivant avec l'obésité [Kadowaki *et al.*, 2022]. L'étude comportait 401 sujets, dont 63 % étaient des hommes et 90 % étaient d'origine japonaise. L'âge moyen des participants était de 51 ans et l'IMC moyen était de $31,9 \pm 4,3$ kg/m² au début de l'étude. Les principales comorbidités des personnes incluses dans l'étude étaient la dyslipidémie (86 %), l'hypertension (45 %), la stéatose hépatique non alcoolique (39 %), le prédiabète (25 %) et le diabète de type 2 (14 %).

Le second ECRA analysait les effets, sur la perte de poids et la distribution des graisses corporelles, du liraglutide en concomitance avec une modification des habitudes de vie en comparaison avec la modification des habitudes de vie et un placebo durant 40 semaines [Neeland *et al.*, 2021]. L'étude a été menée chez 185 adultes vivant avec l'obésité ou en surpoids avec un IMC moyen de $37,7 \pm 6,1$ kg/m², d'âge moyen de 50 ans, dont 92 % étaient des femmes, tous recrutés au même centre aux États-Unis. Les sujets diabétiques étaient exclus, 39 % étaient hypertendus, 24 % souffraient de dyslipidémie et 3 % étaient prédiabétiques.

Les résultats de la revue systématique de Shi [2022] montrent :

Paramètres de poids et de qualité de vie (personnes qui reçoivent une pharmacothérapie en concomitance avec la modification des habitudes de vie en comparaison avec les personnes qui reçoivent ou non un placebo en concomitance avec la modification des habitudes de vie).

- une diminution statistiquement significative du poids avec le sémaglutide (différence de moyennes [DM] : -11,41 %, IC à 95 % : -12,54 à -10,27), le liraglutide (DM -4,68 %, IC à 95 % : -5,30 à -4,06), le naltrexone/bupropion (DM -4,11 %, IC à 95 % : -5,19 à -3,02) et l'orlistat (DM -3,16 %, IC à 95 % : -3,53 à -2,78);
- une augmentation statistiquement significative de la proportion de personnes qui ont obtenu une perte de poids d'au moins 5 % avec le sémaglutide (effet absolu anticipé [EAA] : 781 pour 1000 personnes, rapport de cotes [RC] : 9,82, IC à 95 % : 7,09 à 13,61), le liraglutide (EAA : 640 pour 1000 personnes, RC : 4,91, IC à 95 % : 3,78 à 6,38), le naltrexone/bupropion (EAA : 646 pour 1000 personnes, RC : 5,04, IC à 95 % : 3,50 à 7,27) et l'orlistat (EAA : 497 pour

1000 personnes, RC : 2,73, IC à 95 % : 2,32 à 3,22), comparativement à un EAA de 266 pour 1000 personnes avec le comparateur;

- une augmentation statistiquement significative de la proportion de personnes qui ont obtenu une perte de poids d'au moins 10 % avec le sémaglutide (EAA : 781 pour 1000 personnes, RC : 13,32, IC à 95 % : 9,94 à 17,83), le liraglutide (EAA : 640 pour 1000 personnes, RC : 4,80, IC à 95 % : 3,60 à 6,41), le naltrexone/bupropion (EAA : 380 pour 1000 personnes, RC : 5,19, IC à 95 % : 3,33 à 8,08) et l'orlistat (EAA : 223 pour 1000 personnes, RC : 2,43, IC à 95 % : 1,94 à 3,04), comparativement à un EAA de 106 pour 1000 personnes pour le comparateur;
- une augmentation statistiquement significative du score de qualité de vie, mesuré avec tout type d'échelle, sans précision pour sa validation, y compris le SF-36 et le IWQoL, avec le sémaglutide (différence de moyennes standardisées [DMS] : 0,27, IC à 95 % : 0,08 à 0,46), le liraglutide (DMS : 0,32, IC à 95 % : 0,08 à 0,56) et le naltrexone/bupropion (DMS : 0,36, IC à 95 % : 0,18 à 0,54). Aucune différence statistiquement significative du score de qualité de vie n'est observée avec l'orlistat (DMS : 0,15, IC à 95 % : -0,24 à 0,53).

Marqueurs cardiométaboliques (personnes qui reçoivent une pharmacothérapie en concomitance avec la modification des habitudes de vie en comparaison avec les personnes qui reçoivent ou non un placebo en concomitance avec la modification des habitudes de vie).

- une diminution statistiquement significative du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1C) avec le liraglutide (DM : -0,51 %, IC à 95 % : -0,83 à -0,19) et l'orlistat (DM : -0,45 %, IC à 95 % : -0,72 à -0,17). Aucune différence significative de l'HbA1C n'est observée pour le sémaglutide (DM : -0,57 %, IC à 95 % : -1,23 à 0,1) et le naltrexone/bupropion (DM : -0,50 %, IC à 95 % : -1,65 à 0,65). La faible amplitude du résultat avec le liraglutide et l'absence de différence statistiquement significative avec le sémaglutide pourraient toutefois s'expliquer, du moins en partie, par la faible représentation des personnes vivant avec le diabète dans les études portant sur l'obésité (18 % des sujets);
- une diminution statistiquement significative du taux de cholestérol sanguin de faible densité (LDL-C) avec l'orlistat (DM : -0,28 mmol/L, IC à 95 % : -0,35 à -0,21), ce qui est cohérent avec son mécanisme d'action qui consiste en l'inhibition de l'absorption des lipides. Aucune différence significative du LDL-C n'est observée avec le sémaglutide (DM : -0,18 mmol/L, IC à 95 % : -0,62 à 0,26), le liraglutide (DM : -0,11 mmol/L, IC à 95 % : -0,29 à 0,07) et le naltrexone/bupropion (DM : -0,07 mmol/L, IC à 95 % : -0,25 à 0,11);

- une diminution statistiquement significative de la tension artérielle systolique (TAS) avec le sémaglutide (DM : -4,91 mmHg, IC à 95 % : -6,53 à -3,29), le liraglutide (DM : -2,86 mmHg, IC à 95 % : -3,97 à -1,76) et l'orlistat (DM : -1,35 mmHg, IC à 95 % : -2,11 à -0,59). Aucune diminution significative de la TAS n'est observée pour le naltrexone/bupropion (DM : 0,98 mmHg, IC à 95 % : -0,18 à 2,14).

Effets indésirables (personnes qui reçoivent une pharmacothérapie en concomitance avec la modification des habitudes de vie en comparaison avec les personnes qui reçoivent ou non un placebo en concomitance avec la modification des habitudes de vie).

- une augmentation statistiquement significative des effets indésirables gastro-intestinaux avec le sémaglutide (EAA : 680 événements par 1000 personnes, rapport de taux d'incidence [RTI] : 2,70, IC à 95 % : 2,14 à 3,64), le liraglutide (EAA : 763 événements par 1000 personnes, RTI : 3,10, IC à 95 % : 2,59 à 3,71), le naltrexone/bupropion (EAA : 1209 événements par 1000 personnes, RTI : 3,86, IC à 95 % : 2,93 à 5,08) et l'orlistat (EAA : 538 événements par 1000 personnes, RTI : 2,03, IC à 95 % : 1,80 à 2,29), comparativement à 265 événements par 1000 personnes pour le comparateur. Toutefois, aucune différence statistiquement significative du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux sévères n'est observée avec le sémaglutide (RTI : 7,37, IC à 95 % : 0,94 à 57,93), le liraglutide (RTI : 0,59, IC à 95 % : 0,16 à 2,22), le naltrexone/bupropion (RTI : 0,76, IC à 95 % : 0,76 à 12,15) et l'orlistat (RTI : 1,17, IC à 95 % : 0,80 à 1,70). Le taux d'incidence absolu anticipé des effets indésirables gastro-intestinaux sévères est inférieur à 10 événements pour 1000 personnes pour le liraglutide, le naltrexone/bupropion, l'orlistat ainsi que pour le comparateur. Quant aux personnes sous sémaglutide, le taux d'incidence absolu anticipé des effets indésirables gastro-intestinaux sévères est de 59 événements pour 1000 personnes, mais l'intervalle de confiance étendu du rapport de taux d'incidence souligne une certaine imprécision de ces données;
- une augmentation statistiquement significative des arrêts de traitement pour effets indésirables avec le sémaglutide (EAA : 93 événements par 1000 personnes, RTI : 1,99, IC à 95 % : 1,35 à 2,92), le liraglutide (EAA : 112 événements par 1000 personnes, RTI : 2,45, IC à 95 % : 1,80 à 3,33), le naltrexone/bupropion (EAA : 122 événements par 1000 personnes, RTI : 2,69, IC à 95 % : 2,11 à 3,43) et l'orlistat (EAA : 82 événements par 1000 personnes, RTI : 1,72, IC à 95 % : 1,44 à 2,05), comparativement à 49 événements par 1000 personnes avec le comparateur.

La revue systématique de Shi [2022] comporte certaines limites méthodologiques qui doivent être soulignées. D'abord, la durée des études était très variable, allant de 12 à 104 semaines, et la majorité était de 6 à 12 mois, ce qui peut limiter la généralisation des résultats pour une condition qui requiert habituellement une prise en charge à long terme. De plus, le regain de poids après l'arrêt du traitement n'était pas rapporté. Ensuite, la population présente peu de comorbidités associées à l'obésité, comme le diabète de type 2, l'hypertension ou la dyslipidémie. Par conséquent, les résultats concernant la réduction des marqueurs cardiométaboliques sont à prendre avec certaines réserves, puisque les paramètres d'intérêt n'ont pas été examinés exclusivement dans une population avec ces comorbidités. Également, le taux de cholestérol LDL est souvent faussé chez les personnes ayant une triglycéridémie, ce qui est le cas chez la majorité des personnes avec une obésité abdominale. En outre, l'intensité de la modification des habitudes de vie utilisée en concomitance avec le médicament à l'étude et le comparateur était hautement variable, allant des simples conseils nutritionnels au régime plus restrictif. Cependant, la précision des résultats est peu susceptible d'en être affectée, puisque cette variabilité touche principalement l'orlistat, qui compte un nombre important de sujets répartis dans 65 ECRA. Les modifications des habitudes de vie étaient semblables dans les études qui portaient sur le sémaglutide et dans celles sur le naltrexone/bupropion, la majorité des études exigeant un apport calorique réduit d'environ 500 kilocalories (kcal) ainsi qu'une augmentation de l'activité physique. Les régimes utilisés dans les études avec le liraglutide étaient plus variables, mais les résultats combinés restaient semblables, ce qui porte à croire que l'intensité de la modification des habitudes de vie combinée au liraglutide a peu d'effet sur les principaux résultats d'intérêt. En outre, quelques études (10 avec l'orlistat et 5 avec le liraglutide) utilisaient un autre médicament actif comme comparateur, mais la précision des résultats n'en était pas affectée étant donné le faible nombre de sujets (1 303 sur un total de 24 553) concernés. Il est également à noter que les résultats pour le sémaglutide et le liraglutide sont issus d'une analyse post hoc, puisque tous les analogues du GLP-1 (sémaglutide, liraglutide et exénatide) avaient été analysés ensemble au départ. Par conséquent, certains résultats d'intérêt comme l'évaluation de l'hétérogénéité n'étaient pas disponibles séparément pour le sémaglutide ou le liraglutide, mais seulement pour l'ensemble de cette classe de médicaments.

Enfin, les doses de liraglutide et d'orlistat pouvaient légèrement varier selon les différentes études, ce qui aurait pu contribuer à introduire une certaine hétérogénéité dans les résultats. Toutefois, la grande majorité des études sur le liraglutide et l'orlistat portaient sur les doses approuvées, comme c'est le cas pour le naltrexone/bupropion et le sémaglutide, à l'exception d'une seule étude qui a utilisé le sémaglutide 0,4 mg par voie orale une fois par jour, soit une dose hebdomadaire de 2,8 mg. Cette dose est comparable à la dose hebdomadaire de 2,4 mg étudiée dans le programme Sémaglutide Treatment Effect in People with Obesity (études STEP).

Les résultats des études de Kadowaki [2022] et de Neeland [2021], qui ont évalué l'efficacité de la modification des habitudes de vie combinée respectivement au sémaglutide et au liraglutide en comparaison avec la modification des habitudes de vie avec placebo, sont comparables aux résultats de la revue systématique de Shi [2022] pour l'ensemble des paramètres de poids. Kadowaki et ses collaborateurs se sont également intéressés à l'innocuité du sémaglutide par rapport au comparateur, sans toutefois qu'une différence statistiquement significative soit observée entre les deux groupes. Les autres résultats d'intérêt (qualité de vie, HbA1c, LDL-C et TAS) n'ont pas été évalués dans ces études.

2.2.1.2 Tirzépate

L'étude retenue pour le tirzépate, l'ECRA SURMOUNT-1, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de ce médicament en comparaison avec un placebo, dans les deux cas en concomitance avec la modification des habitudes de vie durant 72 semaines [Jastreboff *et al.*, 2022]. L'étude a été menée chez 2 539 adultes non diabétiques et vivant avec l'obésité avec un IMC moyen de 38 kg/m², d'âge moyen de 45 ans, dont 67,5 % étaient des femmes. Tous les participants devaient avoir eu au moins un échec antérieur avec la modification des habitudes de vie seule et 94 % d'entre eux avaient un IMC supérieur à 30 kg/m². Les participants ont été répartis aléatoirement en quatre groupes, soit ceux qui ont reçu le tirzépate à une dose de 5 mg, 10 mg ou 15 mg et ceux qui ont reçu le placebo. Les résultats détaillés de cet ECRA sont présentés à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*.

Les résultats de l'étude de Jastreboff [2022] montrent, chez les personnes qui reçoivent le tirzépate en concomitance avec la modification des habitudes de vie en comparaison avec les personnes qui reçoivent un placebo en concomitance avec la modification des habitudes de vie :

- une diminution statistiquement significative du poids (DM : tirzépate 5 mg -11,9 %, IC à 95 % : -13,4 à -10,4; ; tirzépate 10 mg -16,4 %, IC à 95 % : -17,9 à -14,8; tirzépate 15 mg -17,8 %, IC à 95 % : -19,3 à -16,3);
- une augmentation statistiquement significative de la proportion de personnes qui ont obtenu une perte de poids d'au moins 5 et 10 %, mais également d'au moins 15 % et 20 %. En effet, 85 à 90 % des personnes sous tirzépate ont perdu au moins 5 % de leur poids, contre 34 % des personnes sous placebo ($p < 0,001$). Cette proportion diminue progressivement lorsqu'on atteint des pertes pondérales plus importantes, mais la différence entre les personnes sous tirzépate et celles sous placebo demeure significative. Par exemple, de 30 à 57 % des personnes sous tirzépate ont perdu au moins 20 % de leur poids, contre seulement 3,1 % des personnes sous placebo ($p < 0,001$);
- une diminution statistiquement significative du taux de cholestérol sanguin de faible densité (LDL-C) (différence de traitement [*estimated treatment difference*, ETD] : -4,2 mg/dL, IC à 95 % : -7,2 à -1,0);

- une diminution statistiquement significative de la tension artérielle systolique (TAS) (différence de traitement : -6,2 mmHg, IC à 95 % : -7,7 à -4,8);
- une augmentation statistiquement significative des effets indésirables, tous types confondus, de l'ordre de 80 % des personnes sous tirzépate contre 72 % avec le placebo ($p \leq 0,005$)². Aucune différence statistiquement significative n'est observée au regard des effets indésirables sérieux de tous types ($p \geq 0,1$)², malgré une augmentation statistiquement significative des effets indésirables gastro-intestinaux sérieux chez les personnes sous tirzépate 10 ou 15 mg, soit 3 % des participants, contre 1 % avec le placebo ($p \leq 0,01$)². Aucune différence statistiquement significative des effets gastro-intestinaux sérieux n'est observée avec le tirzépate 5 mg ($p = 0,35$)²;
- une augmentation statistiquement significative des réactions au site d'injection chez les personnes sous tirzépate (de 3 à 6 % selon les dosages) comparativement aux personnes sous placebo (0,3 %) ($p < 0,001$)²;
- une augmentation statistiquement significative des arrêts de traitement pour effets indésirables avec le tirzépate 10 mg (7,1 %) et 15 mg (6,2 %), contre 2,6 % des personnes sous placebo ($p < 0,001$)². Aucune différence significative des arrêts de traitement pour effets indésirables n'est observée pour le tirzépate 5 mg (4,3 %) ($p = 0,13$)².

Une limite de l'étude de Jastreboff et ses collaborateurs est que l'ampleur de l'effet sur la réduction du poids peut avoir entraîné un biais de détection autant chez les sujets que chez les investigateurs. De plus, les sujets recrutés sont plus susceptibles d'être observants à leur traitement que dans d'autres études qui recrutaient une population moins morbide. Par conséquent, la magnitude de l'effet du tirzépate observée dans cette étude pourrait être surestimée par rapport à l'effet des autres médicaments dans une population plus large. Néanmoins, une des forces de cette étude est que la population recrutée est représentative de la population cible.

² La valeur p n'était pas présentée dans l'article original. Elle a été calculée à partir du nombre d'événements rapportés, à l'aide de l'outil MedCalc, disponible à : https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php.

² La valeur p n'était pas présentée dans l'article original. Elle a été calculée à partir du nombre d'événements rapportés, à l'aide de l'outil MedCalc, disponible à : https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php.

En résumé...

Selon les documents retenus pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des médicaments contre l'obésité en concomitance avec la modification des habitudes de vie en comparaison avec la modification des habitudes de vie seule ou avec placebo chez les adultes vivant avec l'obésité ou en surpoids (voir les tableaux H-2 à H-6 et H-10 à H-14 du document *Annexes complémentaires*) :

- une amélioration statistiquement significative des paramètres de poids analysés est observée avec tous les médicaments évalués, autant sur le plan de la réduction du poids absolu que sur celui de la perte de poids d'au moins 5 ou 10 % (**niveau de preuve scientifique élevé [sémaglutide] ou modéré [liraglutide, tirzépate, naltrexone/bupropion, orlistat]**);
- une augmentation statistiquement significative du score de qualité de vie est observée pour tous les médicaments évalués, sauf pour l'orlistat (**niveau de preuve scientifique élevé [liraglutide] ou modéré [sémaglutide, naltrexone/bupropion, orlistat]**). Aucune étude ne permet d'évaluer ce paramètre pour le tirzépate (**niveau de preuve scientifique insuffisant**);
- une diminution statistiquement significative du taux de cholestérol LDL est observée avec l'orlistat et le tirzépate (**niveau de preuve scientifique modéré [tirzépate] ou faible [orlistat]**), alors qu'aucune différence statistiquement significative de ce paramètre n'est observée avec le sémaglutide, le liraglutide et le naltrexone/bupropion (**niveau de preuve scientifique faible**);
- une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c est observée avec le liraglutide et l'orlistat (**niveau de preuve scientifique faible [liraglutide] ou très faible [orlistat]**), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'est observée avec le sémaglutide et le naltrexone/bupropion (**niveau de preuve scientifique faible**). Aucune étude ne permet d'évaluer ce paramètre pour le tirzépate (**niveau de preuve scientifique insuffisant**);
- une diminution statistiquement significative de la tension artérielle systolique est observée avec tous les médicaments évalués, à l'exception du naltrexone/bupropion pour lequel aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour ce paramètre (**niveau de preuve scientifique faible**);
- une augmentation statistiquement significative du taux d'effets indésirables gastro-intestinaux est observée avec le sémaglutide, le liraglutide, le naltrexone/bupropion et l'orlistat (**niveau de preuve scientifique modéré**). Aucune étude ne permet d'évaluer ce paramètre pour le tirzépate (**niveau de preuve scientifique insuffisant**);

- aucune différence statistiquement significative du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux sévères n'est observée avec le sémaglutide, le liraglutide, le naltrexone/bupropion et l'orlistat (**niveau de preuve scientifique modéré [liraglutide, orlistat] ou faible [sémaglutide, naltrexone/bupropion]**), à l'exception d'une augmentation statistiquement significative avec le tirzépatide aux doses de 10 et 15 mg (**niveau de preuve scientifique modéré**);
- une augmentation statistiquement significative du taux d'abandon pour effets indésirables est observée avec tous les médicaments évalués (**niveau de preuve scientifique élevé [orlistat, liraglutide] ou modéré [sémaglutide, tirzépatide, naltrexone/bupropion]**).

2.2.2 Chez l'enfant

Pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des traitements pharmacologiques contre l'obésité en pédiatrie, deux RS ont été sélectionnées. La RS de Ryan [2021] avait pour objectif de déterminer, chez des participants âgés de 6 à 18 ans (moyenne d'âge : 14,15 ± 2,16 ans) dont l'indice de masse corporelle (IMC) était supérieur à 30 kg/m², si les agonistes des récepteurs GLP-1 réduisent le poids ou l'IMC et améliorent le profil cardiométabolique [Ryan *et al.*, 2021]. Cette RS inclut 6 ECRA portant sur des agents contre l'obésité inclus dans les présents travaux et couvre la période de 1994 à 2021. Dans 3 ECRA, le liraglutide était comparé à une injection de placebo et tous les participants recevaient des conseils sur leur diète et l'activité physique, alors que dans 2 ECRA, le liraglutide était comparé à un placebo, mais les auteurs ne mentionnent pas si une diète ou des modifications aux habitudes de vie étaient proposées aux participants en plus du traitement pharmacologique. Dans un de ces ECRA, le liraglutide était comparé à la prescription d'une diète et d'exercice. Les caractéristiques et les résultats détaillés de cette RS sont présentés à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*, tableaux E-4 et E-7, respectivement.

La RS de Selvendran et ses collaborateurs avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de différentes options de traitements contre l'obésité, dont l'orlistat, quant à la réduction de l'IMC chez une population de participants âgés de 12 à 18 ans, qui avaient un IMC de base entre 31,2 et 41,7 kg/m² [Selvendran *et al.*, 2018]. Par conséquent, la population traitée avec l'orlistat est comparable à celle traitée avec le liraglutide dans la RS précédente. Cette RS couvre la période du début des bases de données jusqu'à mai 2016 et inclut seulement 3 ECRA sur l'orlistat, contre aucune sur les agonistes GLP-1. Dans les 3 ECRA qui comparaient l'orlistat à un placebo ou à aucun traitement, tous les participants recevaient des recommandations concernant les habitudes de vie. Par ailleurs, sur les 608 participants inclus dans la méta-analyse, l'étude de Chanoine [2005] comptait 533 participants. Les caractéristiques et les résultats détaillés de cette RS sont présentés à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*, tableaux E-4 et E-7, respectivement.

Aucune étude sur le sémaglutide ou le bupropion/naltrexone ni aucune étude supplémentaire pour compléter la période de recherche des RS retenues n'ont été repérées en pédiatrie.

Les résultats d'efficacité de ces deux revues systématiques en pédiatrie sur les différents paramètres de poids montrent :

- une diminution statistiquement significative de l'IMC associée à l'usage du liraglutide (DM : -1,55 kg/m², IC à 95 % : -2,41 à -0,70) [Ryan *et al.*, 2021] ou de l'orlistat (DM : -0,87 kg/m², IC à 95 % : -1,19 à -0,54) [Selvendran *et al.*, 2018] comparativement au placebo;
- une diminution statistiquement significative du poids associée à l'usage du liraglutide pendant 5 à 26 semaines comparativement au placebo (DM : -1,51 kg, IC à 95 % : -2,85 à -0,17) [Ryan *et al.*, 2021]. Aucune RS ne permet d'apprécier les effets de l'orlistat sur le poids en pédiatrie. Les 3 ECRA inclus dans la RS de Selvendran [2018] parviennent à des résultats différents. Un ECRA totalisant 30 participants montre une diminution statistiquement significative du poids, de l'ordre de 6,27 kg, associée à l'usage de l'orlistat comparativement au placebo ($p < 0,001$) [Ozkan *et al.*, 2004]. Un second ECRA sur 528 participants montre une réduction statistiquement significative du gain de poids dans le groupe traité avec l'orlistat comparativement au groupe ayant reçu le placebo (orlistat : +0,53 kg; placebo : +3,14 kg; $p < 0,001$) [Chanoine *et al.*, 2005]. Le gain de poids observé peut s'expliquer par la croissance normale attendue dans la population à l'étude, âgée de 12 à 16 ans. Enfin, un troisième ECRA effectué sur 34 participants ne montre aucune différence statistiquement significative du poids entre le groupe traité avec l'orlistat et le groupe ayant reçu le placebo ($p = 0,54$) [Maahs *et al.*, 2006];
- une diminution statistiquement significative du score z de l'IMC associée à l'usage du liraglutide pendant 5 à 26 semaines comparativement au placebo (DM : -0,17, IC à 95 % : -0,28 à -0,06) [Ryan *et al.*, 2021]. Aucune étude retenue ne permet d'apprécier les effets de l'orlistat sur le score z de l'IMC en pédiatrie;
- une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c associée à l'usage du liraglutide comparativement au placebo dans le sous-groupe des participants résistants à l'insuline (DM : -1,05 %, IC à 95 % : -1,93 à -0,18) [Ryan *et al.*, 2021]. Aucune RS ne permet d'apprécier les effets de l'orlistat sur le taux d'HbA1c. Toutefois, un ECRA inclus dans la RS de Selvendran [2018] ne montre aucune différence statistiquement significative du taux d'HbA1c entre le groupe traité avec l'orlistat et le groupe ayant reçu le placebo ($p = 0,68$) [Maahs *et al.*, 2006]. La prévalence du diabète de type 2 n'est pas rapportée dans cette étude.

Aucune RS ne permet d'apprécier les effets du liraglutide ou de l'orlistat séparément sur les paramètres cardiométaboliques en pédiatrie. La RS de Ryan [2021] présente les données combinées du liraglutide et de l'exénatide sur le taux de cholestérol, de LDL-C

et la pression artérielle. Néanmoins, les résultats suivants proviennent des ECRA inclus dans les RS retenues :

- aucune différence statistiquement significative du taux de cholestérol total et de LDL-C n'a été observée avec l'usage du liraglutide comparativement au placebo dans 2 ECRA totalisant 385 participants [Kelly *et al.*, 2020; Tamborlane *et al.*, 2019; Zhou *et al.*, 2017];
- aucune différence statistiquement significative de la pression artérielle systolique ou diastolique n'a été observée entre le groupe traité par le liraglutide et le groupe ayant reçu le placebo dans 2 ECRA totalisant 385 participants [Kelly *et al.*, 2020; Tamborlane *et al.*, 2019];
- aucune différence statistiquement significative du taux de cholestérol total, de LDL-C et de la pression artérielle systolique n'a été observée entre le groupe traité par l'orlistat et le groupe ayant reçu le placebo dans 2 ECRA totalisant 561 participants [Chanoine *et al.*, 2005].

Les résultats d'innocuité du liraglutide en pédiatrie sont les suivants :

- une augmentation statistiquement significative des nausées associées au liraglutide comparativement au placebo a été observée dans la RS de Ryan [2021] (RR : 2,49, IC 95 % : 1,35 à 4,59);
- une élévation de la concentration des enzymes pancréatiques au-dessus de la limite supérieure normale dans le groupe d'enfants traités avec le liraglutide comparativement au placebo a été observée parmi quelques participants dans 4 ECRA de la RS de Ryan [2021], toutefois les auteurs mentionnent que cette élévation était jugée cliniquement non significative dans 2 de ces ECRA, puisque cette augmentation ne dépassait pas 2 ou 3 fois la limite supérieure normale;
- aucune différence statistiquement significative du risque de diarrhée, de vomissement ou de douleur abdominale n'a été observée entre le groupe traité avec le liraglutide et le groupe ayant reçu le placebo [Ryan *et al.*, 2021]. Le niveau sérique de calcitonine, un biomarqueur du cancer médullaire de la thyroïde, rapporté dans 4 des 6 ECRA portant sur le liraglutide, était normal;
- aucune RS ne permet d'apprécier le taux d'abandon en raison d'effets indésirables associés au liraglutide en pédiatrie. Toutefois, le taux d'abandon en raison d'effets indésirables est rapporté dans 4 des 6 ECRA dans la RS de Ryan [2021] :
 - aucun participant dans le groupe traité avec le liraglutide n'a abandonné le traitement en raison d'effets indésirables dans 3 ECRA totalisant 96 participants dans le groupe d'intervention [Mastrandrea *et al.*, 2019; Tamborlane *et al.*, 2019; Danne *et al.*, 2017];
 - une augmentation statistiquement significative du taux d'abandon en raison d'effets indésirables a été observée dans le groupe traité avec le liraglutide comparativement au groupe ayant reçu le placebo dans un ECRA totalisant 151 participants [Kelly *et al.*, 2020]. Ainsi, 13 participants ont abandonné le

traitement en raison d'effets indésirables dans le groupe traité par le liraglutide, dont 10 participants en raison d'événements gastro-intestinaux. Aucun participant ayant reçu le placebo n'a abandonné le traitement en raison d'effets indésirables dans cette étude ($p < 0,001$).

Aucune des méta-analyses retenues ne permet d'évaluer l'innocuité de l'orlistat en pédiatrie. Cependant, les 3 ECRA inclus dans la RS de Selvendran [2018] montrent les résultats suivants :

- aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe traité par l'orlistat et le groupe ayant reçu le placebo pour ce qui est du taux d'effets indésirables graves (3 % des participants dans chacun des groupes) et du taux d'abandon en raison d'effets indésirables en général (orlistat : 3,4 %, placebo : 1,7 %, $p = 0,26^3$) [Chanoine *et al.*, 2005]. Bien que l'article ne mentionne pas les effets indésirables qui ont mené à l'abandon dans le groupe ayant reçu le placebo, l'ensemble des effets indésirables gastro-intestinaux ont mené à l'abandon du traitement chez 2 % des participants traités par l'orlistat dans cette étude, soit environ 60 % des causes d'abandon du traitement par l'orlistat [Chanoine *et al.*, 2005]. Par ailleurs, dans un autre ECRA, l'ensemble des effets indésirables gastro-intestinaux ont mené à l'abandon du traitement chez 23 % des participants après un mois de traitement par l'orlistat comparativement à 0 % dans le groupe de participants ayant reçu le placebo ($p = 0,113$) [Ozkan *et al.*, 2004]. Ces résultats indiquent que les effets indésirables gastro-intestinaux associés à l'usage de l'orlistat, et probablement liés à son mécanisme d'action, causent la majorité des abandons du traitement;
- une augmentation statistiquement significative de plusieurs effets indésirables gastro-intestinaux (p. ex. selles graisseuses, douleurs abdominales, incontinence fécale) a été observée dans le groupe traité par l'orlistat comparativement au groupe ayant reçu un placebo dans 2 ECRA totalisant 573 participants [Maahs *et al.*, 2006; Chanoine *et al.*, 2005]. Par exemple, dans l'étude de Chanoine, 8,8 % des participants traités par l'orlistat ont rapporté de l'incontinence fécale, comparativement à 0,6 % des participants ayant reçu le placebo ($p = 0,00613$). Dans l'étude de Maahs, jusqu'à 13 % des participants traités avec l'orlistat ont rapporté un épisode d'incontinence fécale comparativement à aucun participant ayant reçu le placebo ($p < 0,001$). Toutefois, les deux études ne parviennent pas aux mêmes conclusions sur certains types d'effets indésirables gastro-intestinaux (p. ex. les urgences fécales);
- un seul événement de cholélithiase symptomatique ayant mené à une cholécystectomie a été rapporté dans la RS de Selvendran [2018]. Cet événement sérieux a été jugé possiblement relié à l'orlistat par les investigateurs de l'étude originale [Chanoine *et al.*, 2005].

³ La valeur p n'était pas présentée dans l'article original, il a été calculé à partir du nombre d'événements rapportés, à l'aide de l'outil MedCalc, disponible à : https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php.

Les études retenues comportent toutefois certaines limites méthodologiques qui doivent être soulignées. D'abord, le suivi des participants était de courte durée dans la majorité des études incluses dans les méta-analyses, ce qui limite l'extrapolation des résultats à long terme. De plus, les études comportaient généralement un faible nombre de participants et les méta-analyses incluaient un petit nombre d'études. La puissance statistique est donc potentiellement insuffisante pour détecter de faibles différences entre les groupes traités et les groupes ayant reçu un placebo. Ensuite, les études ne rapportent souvent que l'IMC pour mesurer le changement de poids, ce qui constitue une limite importante des études en pédiatrie. L'IMC peut être inexact, car les variations d'âge, de sexe et de maturation entraînent un large éventail de scores normaux d'IMC dans la population pédiatrique. Le score z de l'IMC, mentionné par certaines lignes directrices [MOPH Qatar, 2020a; Styne *et al.*, 2017], tiendrait davantage compte de l'âge et du sexe. Par ailleurs, les recommandations fournies aux participants sur les bonnes habitudes de vie pouvaient varier d'une étude à l'autre, d'un centre à l'autre, et l'adhésion à ces modifications des habitudes de vie n'était pas évaluée dans les deux RS. En outre, la population étudiée ne permet pas d'apprécier les réels effets des médicaments sur les marqueurs cardiométaboliques, en raison de la faible prévalence de comorbidités telles que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle ou la dyslipidémie. Enfin, les limites méthodologiques plus spécifiques à la RS de Ryan [2021] comprennent la diversité des dosages de liraglutide utilisés et la variabilité du succès à atteindre les dosages visés dans les ECRA, ce qui entraîne une hétérogénéité non négligeable. Quant à la RS de Selvendran [2018], les résultats sont principalement basés sur un des 3 ECRA, qui représente à lui seul plus de 85 % du total des participants. De plus, cette RS inclut 21 études sur des thérapies médicamenteuses, mais aucune sur le liraglutide.

En résumé...

Selon les résultats rapportés dans les documents retenus pour les enfants âgés de 6 à 18 ans, dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m² et qui reçoivent des conseils sur les habitudes de vie (voir les tableaux H-7 à H-9 et H15 à H-17 du document *Annexes complémentaires*) :

- une diminution statistiquement significative de l'IMC est observée avec l'usage de l'orlistat et du liraglutide en comparaison avec le placebo ou une intervention sur les habitudes de vie (**niveau de preuve scientifique modéré**);
- une diminution statistiquement significative du poids est observée avec l'usage du liraglutide en comparaison avec le placebo ou une intervention sur les habitudes de vie (**niveau de preuve scientifique modéré**). Une réduction statistiquement significative du gain de poids est observée avec l'usage de l'orlistat en comparaison avec le placebo (**niveau de preuve scientifique faible**);
- une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c est observée avec l'usage du liraglutide chez les personnes résistantes à l'insuline en comparaison avec le placebo (**niveau de preuve scientifique modéré**). Aucune différence statistiquement significative du taux d'HbA1c n'a été observée avec l'usage de l'orlistat en comparaison avec le placebo (**niveau de preuve scientifique faible**);
- aucune différence statistiquement significative du taux de cholestérol total, de LDL-C et de la pression artérielle systolique n'a été observée avec l'usage du liraglutide ou de l'orlistat en comparaison avec le placebo (**niveau de preuve scientifique modéré**);
- une augmentation statistiquement significative des nausées est observée avec le liraglutide comparativement au placebo (**niveau de preuve scientifique modéré**). Une augmentation statistiquement significative du taux d'abandon en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux est observée avec le liraglutide comparativement au placebo (**niveau de preuve scientifique faible**);
- aucune différence statistiquement significative de la proportion d'effets indésirables sérieux ou du taux d'abandon en raison d'effets indésirables n'a été observée avec l'usage de l'orlistat en comparaison avec le placebo, malgré une augmentation statistiquement significative du nombre de plusieurs événements gastro-intestinaux avec l'usage de l'orlistat (**niveau de preuve scientifique faible**). Un événement de cholécystectomie a toutefois été rapporté chez un adolescent traité avec l'orlistat;
- aucune étude ne permet d'apprécier les effets du sémaglutide et du naltrexone-bupropion sur les paramètres de poids (**niveau de preuve scientifique insuffisant**).

2.3 Aspects cliniques

2.3.1 Critères d'amorce du traitement

2.3.1.1 Chez l'adulte

Chez l'adulte, tous les guides de pratique clinique (GPC) retenus recommandent que la pharmacothérapie pour la perte de poids soit utilisée en association avec une modification des habitudes de vie qui comprend des changements de l'alimentation, de l'activité physique et des interventions comportementales [ADA, 2022; HAS et FFN, 2022; Pedersen *et al.*, 2020; MOPH Qatar, 2020b; VA/DoD, 2020; Durrer Schutz *et al.*, 2019; NZ Ministry of Health, 2017]. Cinq de ces guides mentionnent que cette pharmacothérapie peut être prescrite aux personnes qui ont un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m² ou aux personnes qui ont un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m² à condition qu'elles présentent au moins une complication ou une comorbidité liée à ce surplus de poids (p. ex. diabète de type 2, prédiabète, hypertension, apnée obstructive du sommeil, syndrome des ovaires polykystiques) (Obésité Canada : niveau 2a, catégorie B; Qatar : grade L1; VA/DoD : faible) [Pedersen *et al.*, 2020; MOPH Qatar, 2020b; VA/DoD, 2020; Durrer Schutz *et al.*, 2019; NZ Ministry of Health, 2017]. Le guide de l'Association américaine du diabète et le guide canadien recommandent que la pharmacothérapie chez les personnes atteintes de diabète de type 2 puisse être disponible si la personne a un IMC supérieur à 27 kg/m² (ADA : grade A; Obésité Canada : liraglutide 3,0 mg, niveau 1a, catégorie A, naltrexone/bupropion, niveau 2a, catégorie B, orlistat, niveau 2a, catégorie B) [ADA, 2022; Pedersen *et al.*, 2020]. Les lignes directrices de la Nouvelle-Zélande recommandent que la pharmacothérapie pour l'obésité soit disponible pour les personnes qui ont un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² et chez qui un changement de mode de vie n'a pas produit les résultats escomptés après six mois [NZ Ministry of Health, 2017]. Les lignes directrices de la France recommandent de considérer la pharmacothérapie en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois) chez les personnes en situation d'obésité relevant des niveaux de recours 2 et 3 [HAS et FFN, 2022]. Les niveaux de recours 2 et 3 se définissent par un ensemble de critères, dont un IMC supérieur à 35 kg/m². Deux des GPC retenus mentionnent également que cette pharmacothérapie peut servir à maintenir la perte de poids et éviter une reprise du poids perdu (Obésité Canada : niveau 2a, catégorie B, Qatar : grade R-GDG) [Pedersen *et al.*, 2020; MOPH Qatar, 2020b]. De plus, l'un des guides retenus mentionne que la pharmacothérapie pour la perte de poids permet l'amélioration de la santé et de la qualité de vie par une perte de poids modeste et peut permettre la préparation pour des interventions telles que le ballon intragastrique ou la chirurgie bariatrique, mais uniquement dans le cadre d'un changement de mode de vie (grade R-GDG) [MOPH Qatar, 2020b]. Le guide canadien précise que le choix du médicament pour la perte de poids devrait être fait en fonction des comorbidités présentes chez la personne à traiter. Ainsi, si les comorbidités sont principalement le diabète, le prédiabète, l'hypertension, l'apnée obstructive du sommeil ou le syndrome des ovaires polykystiques,

le liraglutide devrait être le premier choix (pour le diabète niveau 1, grade A; prédiabète niveau 2, grade B), le naltrexone/bupropion le deuxième choix (pour le diabète niveau 2, grade B) et l'orlistat le troisième choix (pour le diabète niveau 2, grade B) [Pedersen *et al.*, 2020]. Si les comorbidités sont principalement la dépression, le tabagisme ou les fringales, le naltrexone/bupropion serait le premier choix recommandé, le liraglutide en deuxième et l'orlistat en troisième [Pedersen *et al.*, 2020]. Il faut toutefois noter que le sémaglutide ne fait pas partie des médicaments abordés dans ce guide et qu'aucun guide de pratique recensé ne mentionne le tirzépate.

2.3.1.2 Chez l'enfant

En pédiatrie, seul l'orlistat est abordé dans tous les guides de pratique clinique pédiatriques repérés, puisqu'il était généralement le seul à être approuvé pour le traitement de l'obésité chez l'enfant de plus de 12 ans au moment de la publication de ces documents (voir l'annexe F du document *Annexes complémentaires*) [MOPH Qatar, 2020a; Yi *et al.*, 2019; Styne *et al.*, 2017]; la FDA n'a approuvé qu'en décembre 2020 le liraglutide pour le traitement de l'obésité chronique pour les personnes de 12 ans et plus [FDA, 2021]. Deux GPC ne recommandent pas l'usage de médication comme traitement de première intention ni comme mode de traitement unique pour l'obésité pédiatrique (Corée : niveau 1, grade A; Endocrine Society : niveau 2) [Yi *et al.*, 2019; Styne *et al.*, 2017]. Le guide américain spécifie que la pharmacothérapie devrait être envisagée lorsque les modifications du mode de vie échouent à limiter le gain de poids ou à améliorer les comorbidités (niveau 2) [Styne *et al.*, 2017]. De plus, le guide américain suggère que les agents pharmacologiques approuvés pour le traitement de l'obésité par la FDA soient administrés en association avec un programme intensif de modification des habitudes de vie. Le guide du Qatar recommande de réserver la pharmacothérapie aux enfants atteints d'obésité sévère ou d'obésité associée à un facteur de risque [MOPH Qatar, 2020a]. Le guide du Qatar et le guide américain suggèrent que l'enfant soit pris en charge par un médecin spécialisé ou expérimenté et conscient des effets indésirables associés à la médication.

Par ailleurs, le guide de la Corée mentionne que l'usage du liraglutide pour traiter l'obésité pédiatrique n'est pas recommandé [Yi *et al.*, 2019], alors que le guide américain suggère de limiter aux études cliniques l'usage des médicaments non approuvés pour le traitement de l'obésité en pédiatrie [Styne *et al.*, 2017]. Le guide du Qatar ne fait aucune mention relative aux autres agents pharmacologiques outre l'orlistat.

2.3.2 Critères de poursuite et d'arrêt du traitement

Quatre des guides retenus soulignent que les pharmacothérapies contre l'obésité peuvent être prescrites pour une période supérieure à 12 semaines [ADA, 2022; Pedersen *et al.*, 2020; MOPH Qatar, 2020b; NZ Ministry of Health, 2017]. La durée du traitement médicamenteux est susceptible de varier en fonction de nombreux facteurs, notamment le degré d'adiposité, la perte de poids obtenue, le maintien de la perte de poids et les complications de l'obésité. Par conséquent, la durée d'utilisation des médicaments, les objectifs de perte de poids et de maintien du poids doivent être

discutés avec la personne traitée et un plan individualisé doit être mis en place [MOPH Qatar, 2020b]. Le guide américain des vétérans considère que les données sur le traitement à long terme, notamment en ce qui concerne ou les effets de la perte de poids intermittente avec cette classe de médicaments, sont insuffisantes pour se positionner sur une recommandation de leur usage à long terme [VA/DoD, 2020]. Selon le guide canadien, si la pharmacothérapie utilisée en première ligne n'a pas l'effet escompté, elle devrait être interrompue et une autre médication pourrait être essayée puisque certaines personnes répondent mieux à différentes thérapies [Pedersen *et al.*, 2020]. Chez l'adulte, cinq des six guides de pratique clinique retenus suggèrent que la personne qui prend une pharmacothérapie contre l'obésité soit évaluée trois mois après le début du traitement et que la pharmacothérapie soit interrompue si la personne n'a pas perdu plus de 5 % de son poids initial [ADA, 2022; Pedersen *et al.*, 2020; MOPH Qatar, 2020b; Durrer Schutz *et al.*, 2019; NZ Ministry of Health, 2017]. Cependant, si la personne est atteinte de diabète de type 2 ou d'une comorbidité qui pourrait ralentir la perte de poids, une perte de 3 % du poids initial pourrait être considérée comme adéquate pour poursuivre le traitement [MOPH Qatar, 2020b; Durrer Schutz *et al.*, 2019]. Selon le guide du VA/DoD, le seuil de perte de poids à atteindre pour poursuivre le traitement pharmacologique devrait être d'au moins 5 % après trois mois de traitement avec le naltrexone/bupropion, et d'au moins 4 % après 16 semaines de traitement avec le liraglutide [VA/DoD, 2020].

En pédiatrie, deux GPC suggèrent de réévaluer la thérapie médicamenteuse tous les trois mois, ou plus fréquemment en fonction des médicaments prescrits ou des comorbidités de l'enfant [MOPH Qatar, 2020a; Styne *et al.*, 2017]. Ces deux guides recommandent également de cesser la médication lorsque l'enfant traité n'a pas atteint une perte de poids supérieure à 4 % du quotient de l'IMC sur le score z de l'IMC à la suite de 12 semaines de traitement à la pleine dose [MOPH Qatar, 2020a; Styne *et al.*, 2017]. Enfin, le guide de pratique de la Corée recommande de surveiller étroitement la réponse et les effets indésirables du traitement pharmacologique et d'évaluer la poursuite ou l'arrêt du traitement en tenant compte des résultats de la surveillance [Yi *et al.*, 2019]. Toutefois, aucune durée maximale n'est évoquée dans les guides de pratique clinique retenus [MOPH Qatar, 2020a; Yi *et al.*, 2019; Styne *et al.*, 2017]. L'un des guides mentionne que les recommandations de minimiser la pharmacothérapie chez les enfants et les adolescents se basent sur l'efficacité limitée, le petit nombre d'essais pédiatriques à long terme pour les agents existants, ainsi que l'impératif de gérer l'obésité pédiatrique comme une maladie chronique grave dans laquelle le succès à long terme l'emporte sur les gains à court terme [Styne *et al.*, 2017].

2.3.3 Contre-indications

En ce qui concerne les adultes, cinq des guides de pratique clinique retenus mentionnent que l'utilisation de la pharmacothérapie pour la perte de poids n'est pas recommandée chez les femmes enceintes ou qui allaitent, ou chez celles qui essaient de concevoir un enfant [ADA, 2022; Pedersen *et al.*, 2020; MOPH Qatar, 2020b; VA/DoD, 2020; Durrer Schutz *et al.*, 2019]. Les femmes en âge de procréer qui souhaitent prendre un

médicament pour l'obésité devraient recevoir des conseils sur l'utilisation de méthodes de contraception fiables [ADA, 2022]. Les autres contre-indications principales rencontrées sont pour l'orlistat : la cholestase et le syndrome de malabsorption chronique; pour le liraglutide : des antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde, des antécédents de pancréatite ou des antécédents personnels du syndrome MEN2; pour le naltrexone/bupropion : une hypertension non contrôlée, l'utilisation d'opioïdes, des antécédents ou facteurs de risque de crise épileptique, l'arrêt brutal de la consommation d'alcool, l'administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase, une insuffisance hépatique sévère ou une insuffisance rénale au stade terminal [ADA, 2022; Pedersen *et al.*, 2020; VA/DoD, 2020]. Les contre-indications et les effets indésirables spécifiques à chaque médication sont présentés dans le tableau F-1 de l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

En pédiatrie, deux guides précisent que la médication n'est pas recommandée chez les moins de 12 ans ou chez les moins de 16 ans avec un surpoids, mais non obèses (niveau 1 [MOPH Qatar, 2020a; Styne *et al.*, 2017]).

En résumé...

Selon l'information extraite des guides de pratique clinique retenus, la pharmacothérapie contre l'obésité :

Chez l'adulte :

- doit faire partie d'un ensemble d'interventions qui inclut une modification des habitudes de vie, des changements de l'alimentation, de l'activité physique et des interventions comportementales (dans les 6 guides retenus);
- est recommandée si l'indice de masse corporelle est supérieur ou égal à 30 kg/m² ou à 27 kg/m² en présence d'au moins une comorbidité (dans 5 des 6 guides retenus);
- peut être prise sur une longue période, soit plus de 12 semaines (dans 4 des 6 guides retenus), mais devrait être interrompue si 5 % du poids initial de la personne n'est pas perdu dans les 12 premières semaines (dans 5 des 6 guides retenus) ou 3 % si la personne a un diabète de type 2 (dans 2 des 6 guides retenus);
- ne doit pas être prescrite aux femmes enceintes, qui allaitent ou qui essaient de concevoir un enfant (dans 5 des 6 guides retenus).

En pédiatrie :

- seul l'orlistat est recommandé pour les enfants de plus de 12 ans avec une obésité sévère ou une obésité avec un facteur de risque (dans les 3 guides retenus), toutefois le liraglutide a été approuvé par la FDA pour le traitement de l'obésité chez les enfants de plus de 12 ans après la publication de ces guides;
- la pharmacothérapie ne devrait pas être amorcée en première intention de traitement et elle devrait être accompagnée de modifications du mode de vie (dans les 3 guides retenus). De plus, le traitement ne devrait être amorcé que par un professionnel expérimenté ou spécialisé qui prend en compte les effets indésirables de la médication (dans 2 guides retenus);
- la médication devrait être interrompue si au moins 4 % du rapport de l'IMC sur le score z de l'IMC n'est pas perdu dans les 12 premières semaines de traitement (dans 2 guides retenus).

2.4 Aspect économique

Lors de la recherche initiale, deux analyses de coût/utilité provenant des États-Unis ont été retenues pour évaluer les aspects économiques de la pharmacothérapie contre l'obésité selon la perspective du payeur de soins. Dans ces deux études, le seul paramètre d'utilité considéré est le gain de qualité de vie entraîné par la perte de poids, calculé à partir des constantes issues de la littérature existante. Les caractéristiques et les résultats détaillés de ces études sont présentés à l'annexe I du document *Annexes complémentaires*, tableaux I-4 et I-5, respectivement. Ces deux études ont été jugées de qualité méthodologique adéquate pour leur utilisation selon la grille CASP. Les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique de ces études et de la transférabilité de leurs résultats sont présentés à l'annexe I.

La première étude avait pour objectif d'analyser le rapport coût/utilité incrémental (RCUI)⁴ de toutes les interventions non chirurgicales approuvées par la FDA pour traiter l'obésité chez l'adulte (pharmacologiques, programmes commerciaux de modifications d'habitudes de vie, ballon intragastrique) sur un horizon temporel de 4 ans [Finkelstein et Verghese, 2019]. Les interventions pharmacologiques évaluées dans cette étude comprenaient le liraglutide 3 mg, l'orlistat et le naltrexone/bupropion. Dans cette étude, les interventions commerciales étaient comparées entre elles, sans inclure d'interventions de faible intensité (comme la modification des habitudes de vie seule) dans l'analyse économique. Les données d'efficacité des interventions ont été tirées de la littérature. Les médicaments devaient être comparés à un placebo seul ou en combinaison avec la modification des habitudes de vie dans les études sélectionnées pour la revue de l'efficacité. La population à l'étude comportait des sujets en surpoids ou vivant avec

⁴ RCUI : Une intervention est jugée efficiente si elle n'est pas « dominée », c'est-à-dire si aucune autre intervention ne donne de meilleurs résultats pour un coût égal ou inférieur. Pour calculer le rapport coût/utilité incrémental (RCUI), on divise l'écart de coût par l'écart de résultat uniquement pour les interventions efficientes. Définition adaptée de <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2015012/article/14295-fra.htm> (consulté le 7 mai 2022).

l'obésité avec un indice de masse corporelle (IMC) d'au moins 25 kg/m², une population plus vaste que celle pour qui les sociétés savantes recommandent généralement le traitement pharmacologique de l'obésité (voir la [section 2.3](#) du présent rapport).

La seconde étude avait pour objectif d'évaluer le RCUI de sept interventions (six médicaments contre l'obésité et la modification intensive des habitudes de vie) comparativement à aucun traitement ni aucune modification des habitudes de vie chez les adultes avec une obésité modérée (IMC entre 30 et 35 kg/m²) sur un horizon temporel de 1, 3 et 5 ans [Lee *et al.*, 2020]. Le liraglutide 3 mg, l'orlistat et le sémaglutide faisaient partie des interventions évaluées dans cette étude. Toutefois, la dose de sémaglutide retenue dans l'évaluation de l'efficacité était de 0,4 mg une fois par jour, alors que la dose de 1 mg une fois par semaine était retenue pour l'estimation des coûts. Les données d'efficacité rapportées sont néanmoins comparables à celles rapportées dans la revue systématique de Shi [2022], qui incluait une étude avec la dose quotidienne de 0,4 mg et quatre études avec une dose hebdomadaire de 2,4 mg (voir la [section 2.2.1](#)).

Aucune étude pharmacoéconomique n'a été repérée pour évaluer l'efficacité des médicaments contre l'obésité chez l'enfant et l'adolescent ni pour évaluer l'efficacité du tirzépate dans le traitement de l'obésité chez l'adulte ou l'enfant.

Les auteurs de ces études en arrivent aux constats suivants :

- Aucun des médicaments d'intérêt (sémaglutide, liraglutide, naltrexone/bupropion ou orlistat) n'a été jugé efficace par rapport aux comparateurs choisis. Les RCUI calculés pour les options pharmacologiques d'intérêt étaient supérieurs au seuil d'acceptabilité préétabli par les auteurs⁵.
- Lee et ses collaborateurs [2020] avancent que le sémaglutide est l'option pharmacologique la plus efficace pour la réduction du poids à 3 et 5 ans, mais n'atteint pas l'efficacité en raison de son coût élevé (RCUI de 1 437 340 \$/Quality-adjusted life years [QALY] à 3 ans et 576 931 \$/QALY à 5 ans).
- Ces constats sont les mêmes malgré les analyses de sensibilité menées sur les différents paramètres.

⁵ Le seuil préétabli de disposition à payer était de 50 000 \$/QALY dans l'étude de Finkelstein et Verghese [2019] et de 100 000 \$/QALY dans l'étude de Lee et ses collaborateurs [2020]. Si le RCUI d'une intervention dépassait ce seuil, elle était jugée inefficace. Au Canada, le seuil de 50 000 \$ CAN est généralement accepté.

Ces études comportent toutefois certaines limites méthodologiques importantes à relever :

- Le choix du comparateur était différent dans les deux études. Ni l'absence de traitement ni les modifications d'habitudes de vie seules n'étaient incluses dans l'étude de Finkelstein et Verghese [2019], alors qu'elles l'étaient dans l'étude de Lee [2020]. Les seules interventions comparées dans l'étude de Finkelstein et Verghese étaient des interventions ayant prouvé leur efficacité dans la littérature, lorsque comparées avec un placebo. Le choix du comparateur dans l'étude de Finkelstein et Verghese aurait pu avoir un effet significatif sur l'analyse de l'efficience des interventions en réduisant à la fois la différence de QALY et la différence de coût.
- Les économies de coûts dues à la réduction des dépenses médicales qui sont susceptibles de résulter du maintien de la perte de poids grâce à la médication n'ont pas été considérées, étant donné l'horizon temporel relativement court. Ainsi, les auteurs estiment que les résultats de leur analyse pourraient être conservateurs, puisque le seul bénéfice considéré est la perte de poids à court terme.
- Les effets indésirables potentiels des interventions n'ont pas été considérés et la mesure de QALY dépend donc seulement de la perte de poids, ce qui pourrait la surestimer. Cependant, une sous-estimation du QALY pourrait aussi résulter de l'absence de considération des bénéfices à long terme.
- L'utilité, soit la mesure du bénéfice associé à la perte de poids, n'est pas la même dans les deux études. Lee et ses collaborateurs ont déterminé que la perte d'une unité d'IMC correspondait à un gain de 0,0056 QALY, ce qui est globalement en accord avec la littérature. La mesure du gain de QALY pour chaque kilogramme perdu, telle que choisie par Finkelstein et Verghese (0,0024 QALY/kg), est moins répandue dans la littérature. Selon une revue systématique portant sur l'utilité de la perte de poids, une seule étude a utilisé cette unité de mesure et elle attribuait un gain de qualité de vie moins important que Finkelstein et Verghese, soit 0,00185 QALY/kg [Dennett *et al.*, 2008]. Cette différence peut avoir entraîné une surestimation du bénéfice, mais elle est de faible importance étant donné l'horizon temporel relativement court (4 ans) utilisé dans l'étude de Finkelstein et Verghese.
- Finkelstein et Verghese considèrent que les coûts liés aux médicaments et autres interventions ne surviennent que durant la première année, en extrapolant que les bénéfices persisteront jusqu'à 3 ans après la fin de l'intervention. Les coûts réels sont donc susceptibles d'être sous-estimés. Dans l'étude de Lee, la médication pouvait être poursuivie jusqu'à 5 ans, en estimant un taux d'abandon du traitement d'après la littérature (entre 18 et 31 % après 1 an et entre 3 et 28 % après 3 ou 5 ans). Les coûts sont donc susceptibles d'être plus justement estimés dans cette étude.

- Les hypothèses formulées comportent un important niveau d’incertitude, comme la quantification de la reprise de poids à la suite de l’arrêt de la médication.
- Les deux études comportent un risque important de conflit d’intérêts, puisque les auteurs déclarent avoir reçu des honoraires de la compagnie pharmaceutique concernée.

La transférabilité des conclusions de ces deux études pharmacoéconomiques au contexte québécois a été évaluée avec l’outil développé par Welte [2004]. Certaines divergences concernant le traitement de l’obésité entre le Québec et les États-Unis sont à noter : la variation de la pratique médicale, la prévalence de l’obésité, la disponibilité des interventions ainsi que les coûts des médicaments, comme en témoigne le [tableau 5](#). En outre, le choix de programmes commerciaux de modification des habitudes de vie comme comparateur dans l’étude de Finkelstein limite la transférabilité de ses résultats au contexte québécois, puisque ces programmes sont à la fois plus coûteux et plus efficaces que la modification des habitudes de vie seule. Les critères d’évaluation de la transférabilité détaillés sont disponibles au tableau I-7 de l’annexe I du document *Annexes complémentaires*. Les coûts des médicaments au Québec ont été estimés d’après la base de données de réclamation des assureurs privés IQVIA [IQVIA, 2022].

Tableau 5 Prix estimé des médicaments contre l’obésité pour 12 mois (converti en dollars canadiens pour l’année 2022)

Médicament	Coût selon Lee <i>et al.</i> ¹	Coût selon Finkelstein et Verghese ²	Coût selon le US Department of Veterans Affairs Federal Supply Schedule Service (FSS) database [Atlas <i>et al.</i> , 2022] (É.-U.) ²	Coût au Québec selon IQVIA ³ [IQVIA, 2022]
Liraglutide 3 mg par jour	19 362,20 \$	20 945,44 \$	20 394,50 \$	5 327 \$
Sémaglutide une fois par semaine	9 976,65 \$ (dose de 1 mg)	n.d.	22 721 \$	n.d.
Orlistat 120 mg 3 fois par jour	1 585,99 \$	10 636,05 \$	n.d.	1 806,75 \$
Naltrexone/ bupropion 16/180 mg 2 fois par jour	n.d.	4 386,57 \$	9 545,84 \$	3 372,60 \$

¹ Aucune information disponible sur l’inclusion de la marge bénéficiaire ou de l’honoraire du pharmacien, prix issus de la littérature.

² Prix excluant l’honoraire du pharmacien.

³ Montant des réclamations des pharmacies aux assureurs privés. Prix incluant la marge bénéficiaire et l’honoraire du pharmacien.

Tous les coûts ont été convertis en dollars canadiens pour l’année 2022. Convertisseur de devises [site Web], disponible à : <https://www.banqueducanada.ca/taux/taux-de-change/convertisseur-de-devises/> et Feuille de calcul de l’inflation [site Web], disponible à : <https://www.banqueducanada.ca/taux/renseignements-complementaires/feuille-de-calcul-de-linflation/> (consulté le 11 mai 2022 et le 17 août 2022).

Pour compléter la recherche et inclure des données d'efficience à plus long terme et qui tiennent compte de la perspective sociétale, le produit de connaissance sur le liraglutide et la version préliminaire du produit de connaissance du National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Royaume-Uni) sur le sémaglutide dans le traitement de l'obésité ont été consultés [NICE, 2022; NICE, 2020]. Les principaux constats qui s'en dégagent sont les suivants :

- Le modèle pharmacoeconomique soumis par le fabricant inclut les coûts et conséquences de l'obésité à long terme. Le NICE estime que ce modèle comporte plusieurs incertitudes, notamment en ce qui concerne l'estimation du gain de poids après l'arrêt du traitement de 2 ans et le risque de développer le diabète de type 2 ou une maladie cardiovasculaire à long terme.
- Étant donné le haut niveau d'incertitude associé au modèle pharmacoeconomique, le NICE estime que le RCUI doit être inférieur à un seuil réduit de disposition à payer, soit 20 000 £/QALY plutôt que le seuil de 30 000 £/QALY généralement admis.
- L'étude pharmacoeconomique modifiée par le NICE indique que le liraglutide est efficace (RCUI 13 569 £/QALY) lorsqu'il est pris en concomitance avec la modification des habitudes de vie, en comparaison avec la modification des habitudes de vie seule, chez les personnes avec un IMC d'au moins 35 kg/m², une hyperglycémie non diabétique ainsi qu'un risque élevé de maladie cardiovasculaire.
- L'étude pharmacoeconomique modifiée par le NICE indique que le sémaglutide est efficace (RCUI 600 £/QALY) lorsqu'il est comparé au liraglutide chez les personnes avec un IMC \geq 35 kg/m² ou, exceptionnellement, entre 30 et 35 kg/m², avec une comorbidité reliée à l'obésité.
- Le modèle utilisé pour les deux études pharmacoeconomiques du NICE adhère aux hypothèses suivantes :
 - la durée de traitement est limitée à 2 ans et ne sera jamais répétée;
 - le poids perdu pendant les 2 ans de traitement sera repris dans les 3 ans suivant l'arrêt du traitement et l'amélioration du contrôle glycémique sera annulée;
 - toutes les personnes qui ont un événement cardiovasculaire développent un diabète de type 2 dans l'année suivante;
 - les personnes admissibles doivent être traitées dans un service de gestion du poids multidisciplinaire spécialisé de niveau 3.
- Pour le sémaglutide, le RCUI s'élève à 20 000 £/QALY ou plus lorsqu'on élargit l'analyse en incluant les personnes avec un IMC entre 30 et 35 kg/m². Il est à noter que le sémaglutide est comparé aux modifications d'habitudes de vie seules et non au liraglutide dans cette population. De surcroît, ces personnes n'ont habituellement pas accès aux soins tertiaires et ne sont pas considérées comme

étant à haut risque cardiovasculaire. Le NICE estime donc ne pas avoir les données nécessaires pour conclure à l'efficacité du sémaglutide pour cette population.

Enfin, en juillet 2022, l'organisme américain Institute for Clinical and Economic Review (ICER) a rendu publique la version préliminaire de son rapport sur l'efficacité et l'efficacité de quatre médicaments contre l'obésité approuvés par la FDA, soit le sémaglutide, le liraglutide, le naltrexone/bupropion et la phentermine/topiramate [Atlas *et al.*, 2022]. Il s'agit de la seule étude permettant d'apprécier l'efficacité de la prise à long terme de ces médicaments sur un horizon à vie. Les résultats détaillés de cette étude sont présentés au tableau I-5 de l'annexe I du document *Annexes complémentaires*. Les principaux constats qui s'en dégagent sont les suivants :

- Selon la matrice d'évaluation de la preuve de l'ICER [2022a], le sémaglutide entraînerait les bénéfices cliniques les plus importants parmi les médicaments étudiés. Le niveau de preuve attribué est B+, soit une certitude modérément élevée que le sémaglutide entraîne un bénéfice net léger à substantiel. Le liraglutide correspond à un niveau de preuve B et le naltrexone/bupropion, à un niveau de preuve C+.
- Les coûts annuels d'acquisition considérés pour le sémaglutide et le liraglutide sont presque identiques, soit l'équivalent de 22 721 \$ et 20 394 \$ en dollars canadiens. Toutefois, il est à noter que le coût du liraglutide au Québec est nettement inférieur, soit de 5 327 \$ par année, selon le montant des réclamations des pharmacies aux assureurs privées. Le prix québécois du sémaglutide 2,4 mg n'est pas encore disponible.
- Le modèle pharmacoéconomique utilisé adhère aux hypothèses suivantes :
 - la médication doit toujours être en soutien à des modifications d'habitudes de vie et est prise à long terme avec une observance parfaite;
 - les personnes qui poursuivent la médication à long terme maintiennent leur perte de poids maximale tout le long de leur vie;
 - les bénéfices à long terme de la médication contre l'obésité sont extrapolés à partir des résultats sur la réduction de l'IMC et l'amélioration du taux d'hémoglobine glyquée, qui sont eux-mêmes associés à une réduction du risque de maladie cardiovasculaire et à un délai pour l'apparition du diabète de type 2.
- Lorsqu'elle est comparée à la modification des habitudes de vie seule, la prise à long terme du naltrexone/bupropion, combinée à la modification des habitudes de vie chez les personnes avec un IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² avec au moins une comorbidité liée à l'obésité, est considérée comme efficace par l'ICER (RCUI de 47 000 \$/QALY). Quant au liraglutide et au sémaglutide, leurs RCUI s'élèvent respectivement à 506 000 \$/QALY et 234 000 \$/QALY, ce qui les rend inefficaces à long terme, en raison de leur coût élevé. Afin d'atteindre le seuil de disposition à

payer de 50 000 \$/QALY, les coûts annuels devraient être réduits de 8 153 \$ pour le liraglutide et de 6 031 \$ pour le sémaglutide.

- Le modèle pharmacoéconomique à long terme comporte certaines limites et incertitudes, comme l'absence de considération d'autres bénéfices potentiels de la prise de la médication contre l'obésité à long terme (p. ex. l'impact de la réduction du poids sur l'incidence de cancers ou d'insuffisance rénale chronique).

La transférabilité des conclusions du rapport de l'ICER au contexte québécois a aussi été évaluée avec l'outil développé par Welte [2004]. Étant donné les différences de coût des médicaments entre les États-Unis et le Québec, les résultats sont partiellement transférables. Les critères d'évaluation de la transférabilité détaillés sont disponibles au tableau I-7 de l'annexe I du document *Annexes complémentaires*.

En résumé...

Selon les documents retenus concernant les aspects économiques des médicaments contre l'obésité :

- à court terme, ces médicaments seraient inefficaces lorsque le seul bénéfice considéré est la perte de poids;
- les documents produits par le NICE indiquent pour leur part que le liraglutide en concomitance avec la modification des habitudes de vie est efficace en comparaison avec la modification des habitudes de vie seule pour les personnes qui présentent un IMC ≥ 35 kg/m², une hyperglycémie non diabétique ainsi qu'un risque élevé de maladie cardiovasculaire, en considérant un traitement d'une durée maximale de 2 ans qui ne sera pas répété;
- les documents produits par le NICE indiquent également que le sémaglutide est plus efficace et moins coûteux que le liraglutide pour les personnes qui présentent un IMC ≥ 35 kg/m² ou, exceptionnellement, entre 30 et 35 kg/m², avec une comorbidité liée à l'obésité, en considérant un traitement d'une durée maximale de 2 ans qui ne sera pas répété;
- peu d'études permettent d'apprécier l'efficacité de ces médicaments à plus long terme (c'est-à-dire plus de 5 ans) dans une perspective sociétale. Toutefois, le rapport préliminaire de l'ICER indique que le naltrexone/bupropion est efficace à long terme dans une perspective sociétale, contrairement au sémaglutide et au liraglutide en raison de leur coût élevé, en considérant un traitement à long terme chez les personnes avec un IMC ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² avec au moins une comorbidité liée à l'obésité. Puisque le sémaglutide est associé à un bénéfice net plus important que le liraglutide et le naltrexone/bupropion, l'ICER souligne qu'il pourrait devenir efficace si son coût d'acquisition était réduit de façon importante.

2.5 Aspect organisationnel

2.5.1 Critères de remboursement dans les autres juridictions

Parmi cinq pays répertoriés, soit la France, l'Écosse, les États-Unis, la Belgique et la Nouvelle-Zélande, aucun n'autorise le remboursement des médicaments contre l'obésité [HAS, 2022; Healthcare Improvement Scotland, 2022; Medicare.gov, 2022; Pharmac, 2022; INAMI, 2021; PBS, 2021; NICE, 2017]. Les résultats de recherche pour les autres juridictions sont présentés dans le tableau G-1 de l'annexe G du document *Annexes complémentaires*. Au Canada, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) ne recommande pas le remboursement de l'orlistat, du liraglutide [ACMTS, 2021] ni du naltrexone-bupropion [ACMTS, 2020]. Aucune des dix provinces canadiennes n'autorise le remboursement des prescriptions d'agents contre l'obésité à partir des systèmes publics provinciaux [BC Pharmacare, 2022; Government of Alberta, 2022; Government of Newfoundland and Labrador, 2022; Government of Ontario, 2022; Nova Scotia Pharmacare, 2022; Régimes de médicaments du Nouveau-Brunswick, 2022; Santé Î.-P.-É., 2022; Santé Manitoba, 2022; Saskatchewan Drug Plan, 2022]. L'évaluation du remboursement des médicaments contre l'obésité qui inclut le sémaglutide est en cours dans plusieurs juridictions [ACMTS, 2022; HAS, 2022; Healthcare Improvement Scotland, 2022; ICER, 2022b]. Aucune juridiction ne rembourse le tirzépate pour l'obésité, mais cette molécule n'a pas encore reçu l'approbation des autorités de santé pour son usage dans le traitement de l'obésité.

Le Royaume-Uni (à l'exception de l'Écosse) et l'Australie autorisent le remboursement de l'orlistat (120 mg) comme médicament contre l'obésité [PBS, 2022; NICE, 2014]. De plus, le Royaume-Uni rembourse également le liraglutide et a émis un avis favorable au remboursement du sémaglutide [NICE, 2022; NICE, 2021; NICE, 2020; NICE, 2017]. Ces remboursements sont permis uniquement si la personne reçoit, ou s'inscrit pour recevoir, des conseils professionnels en matière de diététique, de gestion du poids et d'augmentation de l'activité physique. Les modalités de remboursement de l'orlistat sont différentes entre ces deux juridictions et les critères suivants sont utilisés pour les personnes adultes :

- IMC ≥ 35 kg/m² sans comorbidité connue, ou IMC ≥ 30 kg/m² en présence d'une ou plusieurs des comorbidités suivantes : diabète, cardiopathie ischémique, troubles psychiatriques ou hypertension [PBS, 2022];
- IMC ≥ 30 kg/m², ou IMC ≥ 28 kg/m² en présence de facteurs de risque associés [NICE, 2014].

Le Royaume-Uni autorise par ailleurs le remboursement de l'orlistat également pour les enfants âgés de 12 ans et plus, mais uniquement en présence de comorbidités physiques (telles que des problèmes orthopédiques ou une apnée du sommeil) ou de comorbidités psychologiques graves. L'orlistat peut aussi être remboursé au Royaume-Uni pour les enfants de moins de 12 ans, mais uniquement dans des circonstances exceptionnelles, en présence de comorbidités graves [NICE, 2014]. Le liraglutide, le sémaglutide et le naltrexone/bupropion ne sont pas remboursés en pédiatrie au Royaume-Uni, de même

que dans les autres juridictions, où aucun médicament contre l'obésité n'est remboursé pour l'usage chez l'enfant.

Le liraglutide peut, quant à lui, être remboursé au Royaume-Uni pour les personnes adultes qui répondent au critère suivant :

- IMC ≥ 35 kg/m² (ou selon un seuil d'IMC plus bas, généralement réduit de 2,5 kg/m², pour les personnes d'Asie du Sud, de Chine, d'Afrique noire ou des Caraïbes) en présence d'une hyperglycémie non diabétique (définie par un taux d'hémoglobine glyquée de 42 mmol/mol à 47 mmol/mol [6,0 % à 6,4 %] ou une glycémie à jeun de 5,5 mmol/litre à 6,9 mmol/litre) et d'un risque élevé de maladie cardiovasculaire en raison de facteurs de risque tels que l'hypertension et la dyslipidémie [NICE, 2020].

Enfin, bien que l'évaluation finale ne soit pas encore publiée, le Royaume-Uni recommande le remboursement du sémaglutide pour les personnes adultes qui répondent au critère suivant :

- IMC ≥ 35 kg/m² (ou selon un seuil d'IMC plus bas, généralement réduit de 2,5 kg/m², pour les personnes d'Asie du Sud, de Chine, d'Afrique noire ou des Caraïbes) en présence d'au moins une comorbidité liée au poids, ou, exceptionnellement, IMC entre 30 kg/m² et 34,9 kg/m² si une référence dans un service multidisciplinaire spécialisé de niveau 3 est indiquée [NICE, 2022].

En plus des conditions requises pour l'amorce des traitements contre l'obésité avec des agents médicamenteux, plusieurs conditions doivent être respectées pour la poursuite de ces traitements. Le traitement avec l'orlistat peut continuer d'être remboursé en Australie :

- si la personne a réduit son poids corporel initial de 2,5 kg ou 2,5 % après 12 semaines de traitement;
- si la personne a réduit son poids corporel initial de 5 kg ou de 5 % au cours de la période de 6 à 12 mois suivant le début du traitement;
- pour un traitement à long terme, aussi longtemps qu'il y a des bénéfices cliniques, par exemple pour la prévention d'une reprise de poids significative;
- cependant, pour un seul traitement continu au cours de la vie d'une personne [PBS, 2022].

Le traitement avec l'orlistat peut continuer d'être remboursé au Royaume-Uni :

- si la personne a réduit son poids corporel initial de 5 % après 12 semaines de traitement (objectif moins strict pour les personnes diabétiques);
- cependant, pour plus de 12 mois, seulement à la suite d'une discussion avec la personne traitée sur les avantages et les limites potentiels du traitement [NICE, 2014].

Aucun critère n'est décrit pour la poursuite du remboursement du liraglutide au Royaume-Uni, mais le NICE recommande que le sémaglutide ne soit utilisé que pour une durée maximale de 2 ans [NICE, 2022].

2.5.2 Restrictions sur l'usage de la pharmacothérapie

Au Royaume-Uni, le liraglutide et le sémaglutide ne sont remboursés que s'ils sont prescrits par des services spécialisés multidisciplinaires de gestion du poids de niveau 3 ou 4. Ces services proposent un soutien continu pour entraîner une perte de poids à long terme par une modification du régime alimentaire, du mode de vie et du comportement, ainsi qu'un soutien psychologique. Les services de niveau 4 fournissent des interventions d'équipes multidisciplinaires comparables à celles du niveau 3, mais prennent également en charge la chirurgie bariatrique et la médecine bariatrique. Si un service de niveau 3 n'est pas disponible pour la personne qui veut suivre un traitement avec le liraglutide, les services de diabétologie ont l'expérience de la prescription du liraglutide et pourraient constituer une option appropriée. Cependant, ces services pourraient ne pas fournir de soutien psychologique pour la gestion du poids, ce qui n'est pas optimal selon le NICE [NICE, 2022; NICE, 2020]. En Australie, de même qu'au Royaume-Uni, aucune restriction sur les milieux ou niveaux de services où les prescriptions sont remboursées n'a été trouvée concernant l'orlistat.

En résumé...

Selon les informations recueillies sur le remboursement de la médication contre l'obésité dans les autres juridictions :

- l'Australie et le Royaume-Uni (excluant l'Écosse) remboursent l'orlistat et le Royaume-Uni rembourse le liraglutide et le sémaglutide pour le traitement de l'obésité. Le remboursement est toujours conditionnel à ce que la personne reçoive des conseils professionnels en matière de diététique, de gestion du poids et d'activité physique;
- le traitement d'orlistat est remboursé si la personne présente un IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ avec au moins une comorbidité (Australie) et un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ avec des facteurs de risque associés (Royaume-Uni). Après 12 semaines, l'orlistat peut continuer d'être remboursé si la personne a perdu 2,5 kg ou 2,5 % (Australie) ou 5 % (Royaume-Uni) de son poids initial;
- au Royaume-Uni, le traitement de liraglutide est remboursé si la personne présente un IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, une hyperglycémie non diabétique et un risque élevé de maladie cardiovasculaire. Il ne devrait être remboursé que s'il est prescrit par des services spécialisés multidisciplinaires de gestion du poids de niveau 3 ou 4;
- au Royaume-Uni, le remboursement du sémaglutide est recommandé, mais pas encore officialisé, si la personne présente un IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ avec au moins une comorbidité liée au poids et il ne devrait être remboursé que s'il est prescrit par des services spécialisés multidisciplinaires de gestion du poids de niveau 3 ou 4, pour une période maximale de 2 ans.

2.6 Perspective des cliniciens

2.6.1 Besoins pour la pharmacothérapie contre l'obésité

Tout d'abord, les cliniciens consultés soulignent que le diagnostic de l'obésité ne repose pas seulement sur la mesure de l'indice de masse corporelle (IMC) d'une personne, mais aussi sur l'excès de tissu adipeux et l'impact de cet excès sur la santé physique et mentale. La modification des habitudes de vie demeure, selon eux, la base du traitement de l'obésité. Toutefois, leur expérience clinique montre que l'obtention d'une perte de poids minimale de 5 % seulement avec la modification des habitudes de vie est très exigeante pour la personne qui vit avec l'obésité de même que pour le personnel de soins en raison des prédispositions biologiques et génétique (par exemple : équilibre hormonal, microbiote, santé mentale, troubles alimentaires, médication concomitante favorisant la prise de poids, etc.). Ils précisent que la mouvance actuelle dans le domaine du traitement de l'obésité préconise d'aller au-delà des simples recommandations relatives à la nutrition et à l'activité physique, puisque plusieurs composantes

psychosociales (p. ex. santé mentale, difficultés financières) peuvent avoir un effet très important sur la capacité d'une personne à changer ses habitudes de vie de façon durable; l'obésité peut entraîner des difficultés sociales et financières qui nuisent à la pérennité des bonnes habitudes de vie.

Tous les cliniciens qui interviennent auprès des adultes consultés sont d'avis que la pharmacothérapie ne devrait pas s'adresser à tous ceux qui ont un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² ou supérieur ou égal à 27 kg/m² avec une comorbidité liée au surplus de poids, comme l'indiquent la majorité des guides de pratique clinique. Bien que certaines personnes répondant à ces critères puissent tirer profit, selon eux, de la pharmacothérapie, notamment en présence d'une maladie métabolique telle que le prédiabète ou un tour de taille augmenté, ils l'utilisent majoritairement chez des personnes qui répondent essentiellement aux mêmes critères que pour la chirurgie bariatrique, soit les personnes avec un IMC supérieur ou égal à 40 kg/m² ou à 35 kg/m² en présence d'une comorbidité. Un des cliniciens consultés propose également un score EOSS (*Edmonton obesity staging system*) supérieur ou égal à 2 pour instaurer une pharmacothérapie, ce système de classification en cinq stades tenant compte des paramètres métaboliques, physiques et psychologiques de l'obésité.

Actuellement, les cliniciens consultés sont tous d'avis que l'absence d'une couverture publique de la pharmacothérapie contre l'obésité prive plusieurs personnes d'un outil complémentaire important pour atteindre leur objectif et améliorer leur santé. En l'absence d'un tel outil, les cliniciens se tournent vers plusieurs stratégies pour induire une perte de poids pharmacologique, avec des résultats variables, mais souvent modestes. Parmi ces stratégies figurent l'utilisation des médicaments actuellement remboursés (p. ex. topiramate, naltrexone et bupropion séparément), l'addition des thérapies disponibles afin de provoquer une perte de poids significative ou encore le recours aux programmes compassionnels des compagnies pharmaceutiques (dans les cas les plus sévères).

Par ailleurs, ils soulignent certaines situations moins fréquentes où la médication pourrait avoir un fort impact sur la santé des personnes et sur les soins de santé dont elles pourraient avoir besoin dans l'avenir, même si aucune donnée n'a été analysée dans les présents travaux sur ces populations particulières. Ces personnes ont déjà modifié leurs habitudes de vie de façon soutenue, selon les cliniciens consultés, et doivent parfois atteindre une perte de poids supplémentaire minime, notamment pour les rendre admissibles à :

- une greffe d'organe solide, sachant qu'un IMC inférieur à 35 ou à 30 kg/m² est exigé, respectivement, pour une greffe de cœur ou de rein ou pour une greffe de poumon. Ces personnes présentent en général de multiples comorbidités qui les rendent inadmissibles à la chirurgie bariatrique et leur pronostic vital est très limité en l'absence d'une greffe;
- une chirurgie bariatrique lorsque l'accumulation de graisses abdominales est trop importante pour rendre l'intervention techniquement possible;

- une intervention chirurgicale définitive pour une hernie complexe, techniquement impossible à faire en présence d'une obésité importante;
- une chirurgie orthopédique pour la hanche ou le genou, sachant que les chances de succès sont moindres en présence d'une obésité importante.

Bien qu'aucune donnée n'ait été analysée dans les présents travaux concernant ces populations particulières, les cliniciens consultés soutiennent que la médication pourrait également être utile dans la prévention de :

- la reprise de poids à la suite d'une greffe en raison de la prise de doses importantes de corticostéroïdes;
- la reprise de poids après une chirurgie bariatrique, surtout associée à la gastrectomie pariétale, bien que certains cliniciens consultés jugent que cette indication contreviendrait au principe de répartition équitable des ressources;
- la prise de poids supplémentaire et ses complications potentielles chez les personnes en attente d'une chirurgie bariatrique (retard actuel de 3 à 4 ans selon les régions);
- l'insuffisance hépatique chez les personnes avec une stéatose hépatique non alcoolique, considérant les bénéfices significatifs de la perte de poids sur le degré de fibrose hépatique.

Finalement, les cliniciens soulignent que la pharmacothérapie pourrait être utilisée afin d'offrir une option :

- aux personnes qui ne sont tout simplement pas admissibles à la chirurgie bariatrique, notamment en raison d'un problème de santé mentale, d'une maladie inflammatoire de l'intestin ou d'un antécédent de trouble lié à l'usage de substances;
- aux personnes souffrant de douleurs chroniques, en raison notamment de l'arthrite rhumatoïde ou de psoriasis en plaques, lorsque le traitement de cette condition de santé a atteint les doses maximales tolérées;
- aux femmes avec un IMC supérieur ou égal à 35 kg/m² qui vivent un problème d'infertilité lié ou non au syndrome des ovaires polykystiques, considérant que les délais importants entourant la chirurgie bariatrique pourraient entraver leur projet de grossesse.

Selon les cliniciens consultés, le remboursement public de la médication contre l'obésité en pédiatrie permettrait d'offrir une option de rechange à la chirurgie bariatrique aux enfants et adolescents. Ils considèrent la pharmacothérapie contre l'obésité selon les mêmes critères que la chirurgie bariatrique, soit pour les personnes de 18 ans et moins avec un IMC supérieur ou égal au 99^e percentile, ou au 97^e percentile en présence d'une comorbidité associée à l'obésité, lorsque la modification des habitudes de vie seule ou en concomitance avec d'autres médicaments actifs utilisés hors indication (p. ex. la metformine ou les psychostimulants) est insuffisante. À l'heure actuelle, seuls le liraglutide

et l'orlistat sont autorisés pour les enfants de 12 ans et plus au Canada, mais les cliniciens consultés précisent que l'orlistat n'est jamais utilisé en pédiatrie en raison des effets indésirables souvent intolérables pour cette population. Les agonistes du GLP-1 émergent comme une stratégie d'intérêt, mais le coût de ces molécules rend un tel traitement inaccessible pour la majorité des patients. Les cliniciens ajoutent que l'enjeu du traitement de l'obésité en pédiatrie réside surtout dans la prévention des complications qui y sont reliées et qui peuvent être nettement plus agressives que chez l'adulte. La problématique grandissante du gain de poids chez les jeunes entraîne l'apparition précoce de complications graves telles que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, la stéatose hépatique, la dyslipidémie, le syndrome des ovaires polykystiques ainsi que toutes les complications psychologiques et psychiatriques accompagnant l'obésité.

Les cliniciens consultés soulignent toutefois certaines considérations importantes pour la pharmacothérapie de l'obésité pédiatrique. Premièrement, il y a encore beaucoup d'incertitude sur les risques et bénéfices de la médication à long terme ainsi que sur la définition d'un succès ou d'un échec du traitement, qui peut être difficile à apprécier uniquement sur la base du poids étant donné la croissance concomitante de l'enfant. En effet, les données pour les enfants de moins de 12 ans sont insuffisantes, de même que les données d'innocuité à long terme, surtout en ce qui concerne les agonistes des GLP-1. Enfin, les iniquités sociales dans l'accès à la pharmacothérapie sont criantes en pédiatrie selon les parties prenantes : l'accès à la médication efficace est souvent compromis par le fait que les familles aux prises avec l'obésité pédiatrique ont rarement accès à une assurance privée.

2.6.2 Durée du traitement

Les cliniciens consultés considèrent l'obésité comme étant une maladie chronique qu'il faut suivre tout le long de la vie de la personne atteinte. La durée d'un traitement contre l'obésité doit donc être évaluée individuellement pour chaque personne selon de multiples facteurs : les comorbidités présentes, le poids perdu, la modification durable des habitudes de vie, l'adhésion aux suivis médicaux, la santé mentale de la personne, son comportement social, etc. Ils soutiennent toutefois que le succès thérapeutique serait plus fréquemment atteint avec un traitement à long terme. En effet, l'expérience des cliniciens ainsi que les études cliniques qui se sont penchées sur le maintien de la perte de poids à la suite d'une modification intensive des habitudes de vie ou d'un traitement avec le sémaglutide indiquent que la médication contre l'obésité peut contrer le regain de poids qui suit généralement une perte de poids importante [Rubino *et al.*, 2021; Wadden *et al.*, 2013]. Un clinicien précise que la pharmacothérapie peut être très utile et efficace pour couvrir la période de reprise graduelle du poids qui suit une perte de poids importante, que ce soit avec la chirurgie bariatrique, une diète hypocalorique ou la pharmacothérapie. Même si cette pratique n'est pas décrite dans les lignes directrices et qu'aucune donnée probante n'a été repérée, la dose du médicament pourrait être réduite en maintien ou même graduellement sevrée pour certaines personnes qui ont modifié leurs habitudes de vie de façon stable et durable, puisque l'efficacité de la pharmacothérapie pourrait être un levier motivationnel important. Un essai thérapeutique

valable devrait durer au moins un an, selon certains des cliniciens consultés, pour donner suffisamment de temps pour une bonne titration de la dose selon l'efficacité du traitement et la tolérance de la personne. Dans d'autres cas, des personnes qui refusaient initialement la chirurgie bariatrique pourraient la considérer. Cependant, selon les cliniciens consultés, la pharmacothérapie contre l'obésité ne devrait jamais être cessée chez une personne greffée et sous corticothérapie, en raison de la précarité de sa condition de santé.

2.6.3 Organisation des services

Les cliniciens consultés sont d'avis que la prise en charge de l'obésité, avec ou sans médication, nécessite un suivi régulier et relativement fréquent (à des intervalles entre un et six mois selon le stade du traitement). Pour maximiser les chances de succès de la modification des habitudes de vie, ce suivi doit être effectué par des services spécialisés et multidisciplinaires, comportant minimalement des nutritionnistes, kinésologues et psychologues/psychoéducateurs. Ils soulignent toutefois le faible nombre d'équipes multidisciplinaires au Québec, la difficulté d'accès à du personnel qualifié et à du financement à l'heure actuelle. Les cliniciens précisent que des balises claires devraient être établies en ce qui concerne les critères de référence, de suivi, de succès ou d'échec du traitement médicamenteux au sein de ces services spécialisés dans la gestion de l'obésité. L'ensemble des cliniciens consultés seraient par ailleurs en faveur d'un accès à la pharmacothérapie restreint à des équipes multidisciplinaires spécialisées dans le traitement de l'obésité.

En pédiatrie, la disponibilité des services spécialisés multidisciplinaires est d'autant plus importante que les familles aux prises avec l'obésité font souvent face à des difficultés sociales et financières.

CONSTATS

Dans la revue systématique de la littérature réalisée dans le cadre du présent projet, l'efficacité, l'innocuité et l'efficience de cinq médicaments utilisés dans le traitement de l'obésité (sémaglutide, liraglutide, tirzépate, naltrexone/bupropion et orlistat) ont été évaluées en tenant compte des principaux points suivants : perte de poids, effet sur les marqueurs cardiométaboliques, effet sur la qualité de vie, effets indésirables gastro-intestinaux, arrêt pour effets indésirables, coût et rapport coût-efficacité différentiel. De plus, les prises de position et les lignes directrices sur le sujet publiées par les sociétés savantes concernées ainsi que les caractéristiques des politiques de remboursement mises en place dans les autres pays et les autres provinces canadiennes ont été rapportées. Cette information a été bonifiée par la consultation de cliniciens québécois provenant de la majorité des domaines concernés par l'usage des médicaments contre l'obésité pour connaître leur perspective sur le sujet. Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble de ces données scientifiques sont présentés ci-dessous.

Des médicaments efficaces pour la perte de poids à court terme, lorsqu'utilisés en concomitance avec la modification des habitudes de vie

Chez les adultes vivant avec l'obésité, la recherche de la littérature indique que la médication contre l'obésité est généralement efficace en association avec la modification des habitudes de vie, soit une restriction calorique légère à modérée, un suivi nutritionnel, un programme d'activités physiques ou une combinaison de ces mesures. La perte de poids, en qui concerne autant le poids absolu que la perte de poids de 5 ou 10 % ou plus, est statistiquement significative pour les cinq médicaments d'intérêt à la suite d'un traitement d'une durée minimale de 12 semaines, en comparaison avec la modification des habitudes de vie seule (niveau de preuve scientifique modéré à élevé). Selon les données probantes actuelles et en fonction du médicament utilisé, la perte de poids moyenne observée avec la pharmacothérapie utilisée en combinaison avec la modification des habitudes de vie pourrait s'échelonner entre 3 et 17 % de plus qu'avec la modification des habitudes de vie seule. L'amélioration du score de qualité de vie est également statistiquement significative pour l'ensemble des médicaments (niveau de preuve scientifique modéré à élevé), sauf pour l'orlistat (niveau de preuve scientifique modéré) et le tirzépate, pour lequel ce paramètre n'a pas été entièrement évalué, puisque seul l'indice fonctionnel de l'échelle SF-36 a été rapporté (niveau de preuve scientifique insuffisant). Toujours selon la littérature recensée, une amélioration statistiquement significative a été observée pour certains paramètres cardiométaboliques avec l'usage de ces médicaments, notamment le taux d'hémoglobine glyquée avec l'usage du liraglutide et de l'orlistat, le taux de cholestérol LDL avec l'orlistat et le tirzépate et la tension artérielle systolique avec le sémaglutide, le liraglutide, le tirzépate et l'orlistat (niveau de preuve scientifique faible à modéré). En ce qui concerne l'innocuité de ces médicaments chez l'adulte vivant avec l'obésité, une augmentation statistiquement significative du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux ainsi que du risque d'arrêt de traitement pour effets indésirables est observée avec tous les

médicaments contre l'obésité analysés (niveau de preuve scientifique modéré à élevé). Toutefois, aucune différence statistiquement significative du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux sévères n'est observée (niveau de preuve scientifique faible à modéré).

Chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m², seuls l'orlistat et le liraglutide, en comparaison avec un placebo ou une intervention sur les habitudes de vie, ont fait l'objet d'études randomisées contrôlées parmi les médicaments d'intérêt. Tous deux améliorent l'IMC de façon statistiquement significative à la suite d'un traitement d'une durée minimale de 12 semaines (niveau de preuve scientifique modéré). De plus, le liraglutide entraîne une diminution statistiquement significative du poids (niveau de preuve scientifique modéré) alors que l'orlistat entraîne plutôt une réduction du gain de poids statistiquement significative (niveau de preuve scientifique faible). La seule différence statistiquement significative rapportée concernant les paramètres cardiométaboliques est la diminution du taux d'hémoglobine glyquée par le liraglutide chez une population d'enfants résistants à l'insuline (niveau de preuve scientifique modéré). En ce qui concerne l'innocuité du liraglutide et de l'orlistat chez les enfants et les adolescents vivant avec l'obésité, les études recensées rapportent une augmentation statistiquement significative des nausées (niveau de preuve scientifique modéré) et du taux d'abandon en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux avec l'usage du liraglutide (niveau de preuve scientifique faible). Malgré une augmentation statistiquement significative du nombre de plusieurs effets indésirables gastro-intestinaux avec l'usage d'orlistat, aucune différence statistiquement significative de la proportion d'effets indésirables sérieux ou du taux d'abandon en raison d'effets indésirables n'a été observée (niveau de preuve scientifique faible).

Il est toutefois important de rappeler qu'aucune donnée à long terme n'a été repérée dans la littérature concernant l'efficacité et l'innocuité des médicaments contre l'obésité et que l'analyse des données sur certaines populations ou situations particulières ne faisait pas partie de l'objectif des présents travaux.

Des outils supplémentaires pertinents pour les personnes vivant avec une obésité sévère ayant un impact significatif sur leur santé

Les sociétés savantes qui ont publié des lignes directrices sur le sujet ainsi que les cliniciens consultés dans le cadre des présents travaux recommandent que la pharmacothérapie contre l'obésité fasse partie d'un ensemble d'interventions qui inclut une modification des habitudes de vie, des changements de l'alimentation, de l'activité physique et des interventions comportementales. Selon les cliniciens, l'offre de services spécialisés multidisciplinaire est essentielle au succès de toute intervention visant la perte de poids. Dans cet ordre d'idées, les deux seules juridictions qui autorisent actuellement le remboursement des médicaments contre l'obésité, soit l'Australie et le Royaume-Uni, ne le font que si la personne reçoit des conseils professionnels en matière de diététique, de gestion du poids et d'activité physique. De plus, le liraglutide et le sémaglutide ne devraient être remboursés au Royaume-Uni que s'ils sont prescrits par des services spécialisés multidisciplinaires de gestion du poids de niveau 3 ou 4.

Alors que la plupart des guides de pratique clinique et monographies s'alignent sur la littérature disponible en recommandant l'usage de la pharmacothérapie en concomitance avec la modification des habitudes de vie chez les personnes avec un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² ou à 27 kg/m² avec au moins une comorbidité associée à l'obésité, les cliniciens consultés l'envisagent plutôt chez les personnes qui présentent un IMC supérieur ou égal à 35 kg/m² avec une comorbidité associée à l'obésité, ce qui rejoint les critères de remboursement des médicaments contre l'obésité au Royaume-Uni. Bien qu'aucune donnée probante n'ait été analysée spécifiquement pour ces populations particulières dans le cadre des présents travaux, les cliniciens consultés soulignent que la pharmacothérapie pourrait également être utile chez les personnes qui doivent perdre un peu de poids afin d'être admissibles à une intervention chirurgicale qui pourrait améliorer de façon importante leur santé et leur bien-être, notamment la chirurgie bariatrique, la greffe d'organe solide ou la chirurgie orthopédique, et pour qui les mesures non pharmacologiques n'ont pas fonctionné. Les sociétés savantes qui se sont penchées sur le traitement pharmacologique de l'obésité pédiatrique ne recommandent pas l'usage des médicaments en première intention, tout comme les cliniciens rencontrés. Bien que seul l'orlistat soit recommandé en pédiatrie dans les guides de pratique recensés, les cliniciens mentionnent qu'il est très rarement utilisé en raison de son profil d'innocuité défavorable. Ils considèrent plutôt l'usage du liraglutide chez les enfants qui ont un IMC supérieur ou égal au 97^e percentile et présentant une complication associée à l'obésité.

Peu d'études permettent d'apprécier l'efficacité de ces médicaments à long terme dans une perspective sociétale. Selon les articles scientifiques retenus, ces médicaments seraient inefficaces à court terme (c'est-à-dire 1 à 5 ans) lorsque le seul bénéfice considéré est la perte de poids. Toutefois, le rapport préliminaire de l'ICER (États-Unis) indique que la prise à long terme du naltrexone/bupropion serait efficace sur un horizon temporel à vie. L'ICER souligne cependant que le sémaglutide pourrait devenir efficace si son coût d'acquisition était réduit de façon importante étant donné qu'il est associé à un bénéfice net plus important que le liraglutide et le naltrexone/bupropion. Le prix québécois du sémaglutide 2,4 mg n'est pas encore disponible, mais il est à noter que le coût du liraglutide au Québec est nettement inférieur à celui aux États-Unis. De plus, les résultats des analyses économiques présentés dans les produits de connaissance du NICE (Royaume-Uni) sur le liraglutide et le sémaglutide dans le traitement de l'obésité indiquent que ceux-ci seraient efficaces chez les personnes qui présentent un IMC supérieur ou égal à 35 kg/m² avec une comorbidité liée à l'obésité, considérant un traitement d'une durée maximale de 2 ans qui ne sera pas répété. De surcroît, pour cette population, le sémaglutide est comparé au liraglutide, tandis que le liraglutide est comparé à la modification des habitudes de vie seule.

FORCES ET LIMITES DES TRAVAUX

Une des forces principales de la revue systématique réalisée aux fins du présent projet est qu'elle repose sur une méthodologie rigoureuse et explicite, comprenant une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse des conclusions. Ce travail comporte néanmoins des limites qui doivent être soulignées.

Une limite importante est que les études recensées sont généralement de courte durée, soit une durée médiane d'environ 6 mois, ce qui est probablement insuffisant pour évaluer l'impact sur les comorbidités associées à l'obésité. Par ailleurs, les participants aux différentes études cliniques présentaient un faible taux de comorbidités comme le diabète de type 2, l'hypertension artérielle ou la dyslipidémie, alors que les personnes pour qui la médication serait indiquée, selon les cliniciens, sont généralement atteintes d'au moins une de ces comorbidités. Ainsi, bien que la littérature démontre un effet des médicaments contre l'obésité sur certains paramètres cardiométaboliques, elle ne permet pas d'apprécier leur effet complémentaire sur l'évolution de ces comorbidités associées dans une population plus représentative de la pratique actuelle au Québec. En ce sens, les résultats des études à plus long terme présentement en cours sont à suivre de près, telles que l'étude SELECT qui porte sur les effets du sémaglutide à long terme chez les personnes vivant avec l'obésité et une maladie cardiovasculaire concomitante, l'étude STEP-5 qui porte sur les effets du sémaglutide sur une période de 2 ans ou encore les études SURMOUNT-3 et 4 qui portent respectivement sur l'efficacité du tirzépate après un programme intensif de modification des habitudes de vie et le maintien du poids à long terme après l'arrêt du tirzépate. Toutefois, la littérature recensée exclut généralement les populations particulières identifiées par les cliniciens consultés comme étant des candidates intéressantes pour la pharmacothérapie contre l'obésité, telles que les personnes greffées ou en attente d'une greffe d'organe solide. Les présents travaux ne permettent pas non plus d'évaluer le regain de poids après l'arrêt du traitement. Cependant, l'un des ECRA inclus dans la revue systématique de Shi [2022] montre que le remplacement du sémaglutide par un placebo, après 20 semaines de traitement, entraînait un regain de poids significatif comparativement au groupe qui poursuivait le sémaglutide [Rubino *et al.*, 2021]. Il est également important de noter que la plupart des études primaires recensées ont été financées par l'industrie pharmaceutique et que la revue systématique menée dans le cadre de ces travaux ne permet pas non plus de conclure à la supériorité d'un médicament par rapport à un autre, puisque les études comparant les molécules entre elles ont été exclues, cette question ne faisant pas partie du présent mandat de l'INESSS.

En pédiatrie, le manque de données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme des médicaments contre l'obésité constitue une limite importante. Les études, qui concernent seulement l'orlistat et le liraglutide, sont de courte durée et ne possèdent probablement pas la puissance statistique nécessaire pour détecter une différence d'innocuité significative. En outre, la plupart des études en pédiatrie excluent les enfants de moins

de 12 ans, alors que l'obésité pédiatrique sévère gagnerait à être traitée le plus tôt possible afin de prévenir les complications associées, selon les cliniciens rencontrés.

En ce qui concerne la revue systématique des guides de pratique clinique (GPC) portant sur les modalités d'usage, bien que la qualité méthodologique des 10 GPC ait été jugée suffisante pour qu'ils soient retenus, le sémaglutide était recommandé dans un seul de ces GPC, puisque son approbation est très récente. L'évaluation du sémaglutide pour son remboursement est d'ailleurs en cours dans plusieurs juridictions. Par ailleurs, bien que les cliniciens rencontrés aient une certaine expérience dans la prescription et le suivi des médicaments contre l'obésité, les données contextuelles concernant l'utilisation de ces médicaments sont également limitées par le fait que ceux-ci ne sont actuellement pas remboursés par le régime public d'assurance médicaments et que les cliniciens ne peuvent pas toujours les prescrire aux personnes qui en ont besoin. Enfin, sur les cinq études retenues pour explorer l'aspect pharmacoéconomique, une seule a utilisé un modèle économique à long terme et considérant la perspective sociétale pour évaluer l'efficacité de ces médicaments. Une autre n'a pas inclus la modification des habitudes de vie seule dans ses comparateurs, ce qui limite l'application des conclusions rapportées par ses auteurs. Qui plus est, les trois études économiques pour lesquelles la transférabilité des conclusions a pu être évaluée ne sont que partiellement transférables au contexte québécois. En effet, la variation de la pratique médicale entre le Québec et les États-Unis, les coûts des médicaments et la prévalence de l'obésité présentent des divergences non négligeables.

CONCLUSION

Les constats issus des présents travaux ont permis d'apprécier la place que la pharmacothérapie pourrait occuper dans le traitement de l'obésité chez l'adulte et chez l'enfant et permettront de soutenir le ministère de la Santé et des Services sociaux dans sa réflexion sur la pertinence de retirer les médicaments prescrits pour le traitement de l'obésité de la liste des exclusions du régime public d'assurance médicaments. Le cas échéant, une évaluation plus complète et ciblée devra toutefois être réalisée par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, selon les processus établis à la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement. En effet, afin de déterminer si ces molécules devraient être remboursées par le régime public d'assurance médicaments, et selon quelles conditions, l'INESSS devra en évaluer globalement la valeur et faire des recommandations au ministre. Par ailleurs, malgré l'apport potentiel de la pharmacothérapie, l'organisation de services multidisciplinaires pour la gestion de l'obésité apparaît essentielle pour offrir un suivi adéquat, et ce, peu importe l'intervention proposée.

RÉFÉRENCES

- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).
Sémaglutide (Wegovy) [site Web]. Ottawa, ON : ACMTS; 2022. Disponible à :
<https://www.cadth.ca/fr/semaglutide-1> (consulté le 22 avril 2022).
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).
Liraglutide (Saxenda) [site Web]. Ottawa, ON : ACMTS; 2021. Disponible à :
<https://www.cadth.ca/fr/liraglutide-1>.
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).
Chlorhydrate de naltrexone et chlorhydrate de bupropion (Contrave) [site Web].
Ottawa, ON : ACMTS; 2020. Disponible à : <https://www.cadth.ca/fr/chlorhydrate-de-naltrexone-et-chlorhydrate-de-bupropion>.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique. Ottawa, ON : ASPC; 2014. Disponible à :
http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- American Diabetes Association (ADA). Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl 1):S113-24.
- Atlas SJ, Kim K, Beinfeld M, Lancaster V, Nhan E, Lien PW, et al. Medications for obesity management: Effectiveness and value. Draft Evidence Report. Boston, MA : Institute for Clinical and Economic Review (ICER); 2022. Disponible à :
https://icer.org/wp-content/uploads/2022/07/ICER_Obesity_Management_Draft_Evidence_Report_071322.pdf.
- BC PharmaCare. BC PharmaCare Formulary Search [site Web]. Victoria, BC : Government of British Columbia; 2022. Disponible à :
<https://pharmacareformularysearch.gov.bc.ca/> (consulté le 22 avril 2022).
- Bessesen DH et Van Gaal LF. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(3):237-48.
- Bhutani S, vanDellen MR, Cooper JA. Longitudinal weight gain and related risk behaviors during the COVID-19 pandemic in adults in the US. *Nutrients* 2021;13(2):671.
- Brauer P, Gorber SC, Shaw E, Singh H, Bell N, Shane AR, et al. Recommendations for prevention of weight gain and use of behavioural and pharmacologic interventions to manage overweight and obesity in adults in primary care. *CMAJ* 2015;187(3):184-95.

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182(18):E839-42.
- Browne NT, Snethen JA, Greenberg CS, Frenn M, Kilanowski JF, Gance-Cleveland B, et al. When pandemics collide: The impact of COVID-19 on childhood obesity. *J Pediatr Nurs* 2021;56:90-8.
- Chanoine J-P, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(23):2873-83.
- Danne T, Biester T, Kapitzke K, Jacobsen SH, Jacobsen LV, Petri KC, et al. Liraglutide in an adolescent population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled 5-week trial to assess safety, tolerability, and pharmacokinetics of liraglutide in adolescents aged 12-17 years. *J Pediatr* 2017;181:146-53.e3.
- Dennett SL, Boye KS, Yurgin NR. The impact of body weight on patient utilities with or without type 2 diabetes: A review of the medical literature. *Value Health* 2008;11(3):478-86.
- Department of Veterans Affairs/Department of Defense (VA/DoD). Clinical practice guideline for the management of adult overweight and obesity. Version 3.0. Washington, DC : VA/DoD; 2020. Disponible à : <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/obesity/VADoDObesityCPGFinal5087242020.pdf>.
- Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obes Facts* 2019;12(1):40-66.
- Finkelstein EA et Verghese NR. Incremental cost-effectiveness of evidence-based non-surgical weight loss strategies. *Clin Obes* 2019;9(2):e12294.
- Food and Drug Administration (FDA). FDA approves novel, dual-targeted treatment for type 2 diabetes [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2022. Disponible à : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-dual-targeted-treatment-type-2-diabetes>.
- Food and Drug Administration (FDA). FDA approves weight management drug for patients aged 12 and older [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2021. Disponible à : <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-weight-management-drug-patients-aged-12-and-older>.
- Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry – Developing products for weight management. Silver Spring, MD : FDA; 2007. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/71252/download>.
- Gomez G et Stanford FC. US health policy and prescription drug coverage of FDA-approved medications for the treatment of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2018;42(3):495-500.

- Government of Alberta. Interactive Drug Benefit List [site Web]. Edmonton, AB : 2022. Disponible à : https://www.ab.bluecross.ca/dbl/idbl_main1.php (consulté le 22 avril 2022).
- Government of Newfoundland and Labrador. Prescription Drug Program (NLPDP), Drug Product Database [site Web]. St. John's, NL : 2022. Disponible à : <https://www.health.gov.nl.ca/health/prescription/newformulary.asp> (consulté le 22 avril 2022).
- Government of Ontario. Ontario Drug Benefit Formulary/Comparative Drug Index [site Web]. Toronto, ON : 2022. Disponible à : <https://www.formulary.health.gov.on.ca/formulary/> (consulté le 22 avril 2022).
- Haute Autorité de Santé (HAS). Médicaments, dispositifs et actes médicaux [*ce titre apparaît après une recherche sur un médicament dans le site Web*]. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2022. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/fc_1249588/fr/accueil (consulté le 22 avril 2022).
- Haute Autorité de Santé (HAS) et Fédération française de nutrition (FFN). Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux. Partie I : prise en charge médicale. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2022. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3346001/fr/obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-de-2e-et-3e-niveaux-partie-i-prise-en-charge-medicale.
- Healthcare Improvement Scotland. Scottish Medicines Consortium [site Web]. Glasgow, Écosse : Healthcare Improvement Scotland; 2022. Disponible à : <https://www.scottishmedicines.org.uk/home> (consulté le 22 avril 2022).
- Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: Updated reporting guidance for health economic evaluations. *Int J Technol Assess Health Care* 2022;38(1):e13.
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI). Liste des spécialités pharmaceutiques remboursables : les catégories de remboursement [site Web]. Bruxelles, Belgique : INAMI; 2021. Disponible à : <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/specialites/Pages/liste-specialites-pharmaceutiques-remboursables-categories-remboursement.aspx> (consulté le 25 avril 2022).
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Prévalence de l'obésité abdominale et évolution du tour de taille mesuré chez les adultes québécois. Québec, Qc : INSPQ; 2019. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2578_prevalence_obesite_abdominale_evolution_taille_adultes.pdf.
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Evidence Rating Matrix [site Web]. Boston, MA : ICER; 2022a. Disponible à : <https://icer.org/evidence-rating-matrix/>.

- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Obesity Management [site Web]. Boston, MA : ICER; 2022b. Disponible à : <https://icer.org/assessment/obesity-management-2022/>.
- IQVIA Canada. Tendances pharmaceutiques au Canada [site Web]. Kirkland, Qc : IQVIA Canada; 2022. Disponible à : <https://www.iqvia.com/fr-ca/locations/canada/canadian-pharmaceutical-trends>.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387(3):205-16.
- Jia P. A changed research landscape of youth's obesogenic behaviours and environments in the post-COVID-19 era. *Obes Rev* 2021;22(Suppl 1):e13162.
- Jull A, Lawes CM, Eyles H, Maddison R, Gorton D, Arcus K, et al. Clinical guidelines for weight management in New Zealand adults, children and young people. *J Prim Health Care* 2011;3(1):66-71.
- Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, Ogawa W, et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(3):193-206.
- Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2020;382(22):2117-28.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence based health care: Validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Lee M, Lauren BN, Zhan T, Choi J, Klebanoff M, Abu Dayyeh B, et al. The cost-effectiveness of pharmacotherapy and lifestyle intervention in the treatment of obesity. *Obes Sci Pract* 2020;6(2):162-70.
- Maahs D, de Serna DG, Kolotkin RL, Ralston S, Sandate J, Qualls C, Schade DS. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. *Endocr Pract* 2006;12(1):18-28.
- Mastrandrea LD, Witten L, Carlsson Petri KC, Hale PM, Hedman HK, Riesenbergr RA. Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Pediatr Obes* 2019;14(5):e12495.
- Medicare.gov. What Medicare Part D drug plans cover. List of covered prescription drugs (formulary) [site Web]. Baltimore, MD : U.S. Centers for Medicare and Medicaid Services; 2022. Disponible à : <https://www.medicare.gov/drug-coverage-part-d/what-medicare-part-d-drug-plans-cover> (consulté le 25 avril 2022).

- Ministry of Public Health Qatar (MOPH Qatar). National Clinical Guidelines – The management of obesity in children. Doha, Qatar : MOPH Qatar; 2020a. Disponible à : <https://www.moph.gov.qa/english/OurServices/eservices/Pages/Clinical-Guidelines.aspx#O>.
- Ministry of Public Health Qatar (MOPH Qatar). National Clinical Guidelines – The management of obesity in adults. Doha, Qatar : MOPH Qatar; 2020b. Disponible à : <https://www.moph.gov.qa/english/OurServices/eservices/Pages/Clinical-Guidelines.aspx#O>.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Semaglutide for managing overweight and obesity. Final appraisal document. Londres, Angleterre : NICE; 2022. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10765/documents/final-appraisal-determination-document>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Liraglutide for managing obesity in people aged 12 to 17 years (terminal appraisal). Technology appraisal [TA749]. Londres, Angleterre : NICE; 2021. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta749>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Liraglutide for managing overweight and obesity. Technology appraisal guidance [TA664]. Londres, Angleterre : NICE; 2020. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta664/resources/liraglutide-for-managing-overweight-and-obesity-pdf-82609259121349>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Naltrexone–bupropion for managing overweight and obesity. Technology appraisal guidance [TA494]. Londres, Angleterre : NICE; 2017. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta494/resources/naltrexonebupropion-for-managing-overweight-and-obesity-pdf-82605086955205>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Obesity: Identification, assessment and management. Clinical guideline [CG189]. Londres, Angleterre : NICE; 2014. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189/resources/obesity-identification-assessment-and-management-pdf-35109821097925>.
- Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, Lewis B, Oslica R, Francis W, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: A randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(9):595-605.

- Nemzoff C, Ruiz F, Chalkidou K, Mehndiratta A, Guinness L, Cluzeau F, Shah H. Adaptive health technology assessment to facilitate priority setting in low- and middle-income countries. *BMJ Glob Health* 2021;6(4):e004549.
- Nova Scotia Pharmacare. Nova Scotia Formulary [site Web]. Halifax, NS : Government of Nova Scotia; 2022. Disponible à : <https://novascotia.ca/dhw/pharmacare/formulary.asp> (consulté le 22 avril 2022).
- NZ Ministry of Health. Clinical guidelines for weight management of New Zealand adults. Wellington, Nouvelle-Zélande : NZ Ministry of Health; 2017. Disponible à : <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/clinical-guidelines-for-weight-management-in-new-zealand-adultsv2.pdf>.
- Obésité Canada. Bulletin sur l'accès des adultes au traitement de l'obésité au Canada (2019). Edmonton, AB : Obésité Canada; 2019. Disponible à : <https://obesitycanada.ca/wp-content/uploads/2019/05/OC-Report-Card-2019-French-Final.pdf>.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS). Obésité et surpoids [site Web]. Genève, Suisse : OMS; 2020. Disponible à : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Ozkan B, Bereket A, Turan S, Keskin S. Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity. *Eur J Pediatr* 2004;163(12):738-41.
- Pedersen SD, Manjoo P, Wharton S. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Pharmacotherapy in obesity management [site Web]. Edmonton, AB : Obesity Canada; 2020. Disponible à : <https://obesitycanada.ca/guidelines/pharmacotherapy> (consulté le 6 mai 2022).
- Pharmac. Pharmaceutical Schedule – The Schedule lists all the medicines funded for New Zealanders [site Web]. Wellington, Nouvelle-Zélande : Pharmac; 2022. Disponible à : <https://pharmac.govt.nz/pharmaceutical-schedule/> (consulté le 26 avril 2022).
- Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Orlistat [site Web]. Canberra, Australie : Australian Government, Department of Health and Aged Care; 2022. Disponible à : <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/4570M> (consulté le 22 avril 2022).
- Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Membership [site Web]. Canberra, Australie : Australian Government, Department of Health and Aged Care; 2021. Disponible à : <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac> (consulté le 22 avril 2022).

- Régimes de médicaments du Nouveau-Brunswick. Formulaire des Régimes de médicaments du Nouveau-Brunswick [site Web]. Moncton, NB : Gouvernement du Nouveau-Brunswick; 2022. Disponible à : https://www2.gnb.ca/content/gnb/fr/ministeres/sante/AssurancemaladiesMedicaments/Le_regime_medicaments_du_N-B/PourLesProfessionnelsDeLaSante/FormulaireRegimesMedicamentsDuNouveauBrunswick.html (consulté le 22 avril 2022).
- Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(14):1414-25.
- Ryan PM, Seltzer S, Hayward NE, Rodriguez DA, Sless RT, Hawkes CP. Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in children and adolescents with obesity: A meta-analysis. *J Pediatr* 2021;236:137-47.e13.
- Santé Î.-P.-É. Régime d'assurance-médicaments de l'Île-du-Prince-Édouard [site Web]. Charlottetown, PE : Santé Î.-P.-É.; 2022. Disponible à : <https://www.princeedwardisland.ca/fr/information/sante-i-p-e/regime-dassurance-medicaments-lile-du-prince-edouard> (consulté le 26 avril 2022).
- Santé Manitoba. Le Régime d'assurance-médicaments – Consultation de la liste des médicaments [site Web]. Winnipeg, MB : Santé Manitoba; 2022. Disponible à : <https://web22.gov.mb.ca/eFormulary/BasicSearch.fr.aspx> (consulté le 22 avril 2022).
- Saskatchewan Drug Plan. Home – Search Formulary [site Web]. Regina, SK : Government of Saskatchewan; 2022. Disponible à : <https://formulary.drugplan.ehealthsask.ca/SearchFormulary> (consulté le 22 avril 2022).
- Selvendran SS, Penney NC, Aggarwal N, Darzi AW, Purkayastha S. Treatment of obesity in young people—A systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2018;28(8):2537-49.
- Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2022;399(10321):259-69.
- Storz MA. The COVID-19 pandemic: An unprecedented tragedy in the battle against childhood obesity. *Clin Exp Pediatr* 2020;63(12):477-82.
- Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, Yanovski JA. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(3):709-57.
- Tamborlane WV, Barrientos-Perez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, et al. Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381(7):637-46.

- The Medical Letter. Semaglutide (Wegovy) for weight loss. *Med Lett Drugs Ther* 2021;63(1628):106-8.
- Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, Aronne L. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(11):1443-51.
- Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics* 2004;22(13):857-76.
- Wharton S, Lau DC, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. L'obésité chez l'adulte : ligne directrice de pratique clinique. *CMAJ* 2020;192(49):E1757-75.
- Yanovski SZ et Yanovski JA. Progress in pharmacotherapy for obesity. *JAMA* 2021;326(2):129-30.
- Yi DY, Kim SC, Lee JH, Lee EH, Kim JY, Kim YJ, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of pediatric obesity: Recommendations from the Committee on Pediatric Obesity of the Korean Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. *Korean J Pediatr* 2019;62(1):3-21.
- Zhou QX, Wang ZY, Zhao HF, Wang S. The effects of GLP-1 analogues on pre-diabetes of the children. *Exp Ther Med* 2017;13(4):1426-30.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

