

La pharmacothérapie dans le  
traitement de l'obésité  
Annexes complémentaires

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



Le présent document contient les annexes complémentaires de l'état des connaissances *La pharmacothérapie dans le traitement de l'obésité*.

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

Ces annexes et le rapport final sont accessibles en ligne dans la section [Publications](#) de notre site *Web*.

---

## **Renseignements**

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
Téléphone : 418 643-1339  
Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
Téléphone : 514 873-2563  
Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca  
www.inesss.qc.ca

---

## **Responsabilité**

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation de l'État des connaissances *La pharmacothérapie dans le traitement de l'obésité* aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

# TABLES DES MATIÈRES

ANNEXE A.....	1
Stratégie de repérage d'information scientifique.....	1
Sites Web consultés et autres sources.....	7
ANNEXE B.....	9
Sélection des études.....	9
ANNEXE C.....	10
Listes des documents retenus.....	10
Listes des documents exclus.....	14
ANNEXE D.....	21
Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des études retenues.....	21
ANNEXE E.....	25
Résultats des extractions de guides de pratique clinique.....	25
Classification des niveaux de preuve et des forces de recommandation des guides de pratique clinique.....	34
Résultats des extractions de revues systématiques.....	38
Résultats des extractions des études primaires.....	52
ANNEXE F.....	77
Résultats des extractions des données des monographies.....	77
ANNEXE G.....	81
Remboursement dans les autres juridictions.....	81
ANNEXE H.....	83
Appréciation de la preuve scientifique.....	83
ANNEXE I.....	116
Pharmacoéconomie.....	116
ANNEXE J.....	131
Commentaires des lecteurs externes.....	131
RÉFÉRENCES.....	138

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau A-1 Bases de données bibliographiques.....	1
Tableau C-1 Liste des documents retenus pour répondre aux questions d'efficacité et d'innocuité.....	10
Tableau C-2 Liste des documents retenus pour répondre à la question sur les aspects cliniques.....	12
Tableau C-3 Liste des revues systématiques exclues.....	14
Tableau C-4 Liste des GPC exclus.....	18
Tableau C-5 Liste des ECR exclus.....	19

Tableau D-1	Évaluation des guides de pratique clinique sur l'obésité, sommaire de la grille AGREE II .....	21
Tableau D-2	Évaluation des revues systématiques - Grille R-AMSTAR détaillée .....	23
Tableau D-3	Évaluation de la qualité méthodologique des études primaires à partir de la grille ASCP .....	24
Tableau E-1	Résultats des extractions pour les guides de pratique clinique retenus pour la pharmacothérapie de l'obésité chez l'adulte .....	25
Tableau E-2	Résultats des extractions pour les guides de pratique clinique retenus pour la pharmacothérapie de l'obésité chez l'enfant.....	32
Tableau E-3	Caractéristiques de la revue systématique retenue chez l'adulte.....	38
Tableau E-4	Caractéristiques des revues systématiques retenues chez l'enfant .....	41
Tableau E-5	Efficacité du traitement contre l'obésité chez les adultes rapportée dans la revue systématique retenue .....	46
Tableau E-6	Innocuité du traitement anti-obésité chez les adultes rapportée dans la revue systématique retenue .....	49
Tableau E-7	Résultats des revues systématiques retenues pour traiter les enfants atteints d'obésité .....	50
Tableau E-8	Innocuité rapportée dans les revues systématiques retenues pour traiter les enfants atteints d'obésité .....	51
Tableau E-9	Caractéristique de l'étude STEP-6 chez l'adulte.....	52
Tableau E-10	Caractéristique de l'étude sur les effets du liraglutide sur la distribution de la graisse corporelle chez l'adulte avec un surpoids ou une obésité à haut risque cardiovasculaire .....	55
Tableau E-11	Caractéristiques de l'étude SURMOUNT-1 chez l'adulte .....	57
Tableau E-12	Résultats des études primaires pour la population adulte .....	59
Tableau E-13	Résultats supplémentaires des études primaires incluses dans les revues systématiques pour la population pédiatrique.....	69
Tableau F-1	Extractions des données des monographiques canadiennes.....	77
Tableau G-1	État du remboursement des médicaments anti-obésité au Canada et dans d'autres pays .....	81
Tableau H-1	Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques.....	84
Tableau H-2	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du sémaglutide chez l'adulte.....	86
Tableau H-3	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du liraglutide chez l'adulte.....	88
Tableau H-4	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du naltrexone/bupropion chez l'adulte .....	90
Tableau H-5	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de l'orlistat chez l'adulte .....	92
Tableau H-6	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du tirzépate chez l'adulte.....	95
Tableau H-7	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du liraglutide en pédiatrie.....	98
Tableau H-8	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de l'orlistat en pédiatrie.....	100

Tableau H-9	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du semaglutide et du naltrexone-bupropion en pédiatrie .....	102
Tableau H-10	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du sémaglutide chez l'adulte.....	102
Tableau H-11	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du liraglutide chez l'adulte.....	104
Tableau H-12	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du naltrexone-bupropion chez l'adulte .....	106
Tableau H-13	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de l'orlistat chez l'adulte.....	108
Tableau H-14	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du tirzépate chez l'adulte.....	110
Tableau H-15	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du liraglutide en pédiatrie.....	112
Tableau H-16	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de l'orlistat en pédiatrie.....	114
Tableau H-17	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du sémaglutide et du naltrexone/bupropion en pédiatrie.....	115
Tableau I-1	Stratégie de repérage d'informations scientifiques - Bases de données bibliographiques .....	116
Tableau I-2	Liste des documents retenus pour répondre à la question sur les aspects pharmacoéconomiques .....	119
Tableau I-3	Liste des documents exclus pour répondre à la question sur les aspects pharmacoéconomiques .....	120
Tableau I-4	Caractéristiques des études pharmacoéconomiques publiées selon la grille CHEERS.....	121
Tableau I-5	Résultats des études pharmacoéconomiques publiées.....	127
Tableau I-6	Évaluation de la qualité méthodologique des études pharmacoéconomiques à partir de la grille CASP .....	129
Tableau I-7	Évaluation de la transférabilité des études pharmacoéconomiques à partir de Welte 2004 .....	130
Tableau J-1	Traitement des commentaires des lecteurs externes .....	131

## LISTE DES FIGURES

Figure B-1	Diagramme de flux : Obésité.....	9
Figure I-1	Diagramme de flux : Pharmacoéconomie .....	118

# ANNEXE A

## Stratégie de repérage d'information scientifique

Tableau A-1 Bases de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : juillet 2022	
Limites : 2017- ; anglais, français	
1	*Adiposity/ OR *Body Mass Index/ OR *Body Weight/ OR exp *Obesity/dt,th OR *Overweight/dt
2	(adipose tissue hyperplasia OR adipositas OR body weight OR bodyweight OR corpulency OR fat overload syndrome OR obese OR obesitas OR obesity).ti,kf
3	OR/1-2
4	*Anti-Obesity Agents/ad,tu
5	(anti obesity agent* OR anti obesity drug* OR antiobesity agent* OR antiobesity drug* OR weight loss agent* OR weight loss drug*).ti,kf
6	(drugs lowered body weight OR lowering weight OR medication* OR pharmacotherap* OR reducing weight OR weight change* OR weight control OR weight loss OR weight lowering agent* OR weight lowering drug* OR weight management OR weight reducing).ti,kf
7	OR/4-6
8	*Orlistat/
9	(alli OR orlipastat OR orlistat OR Ro-18-0647 OR Ro 180647 OR Ro180647 OR THLP OR tetrahydrolipastatin OR tetrahydrolipstatin OR xenical).ti,kf
10	OR/8-9
11	*Glucagon-Like Peptides/
12	(enteroglucagon* OR glucagon like immunoreactivity OR glucagon-like peptide* OR glucagon-like polypeptide* OR gut glucagon OR nn 9535 OR nn9535 OR ozempic OR rybelsus OR semaglutide OR wegovy).ti,kf
13	OR/11-12
14	*Liraglutide/
15	(liraglutide OR NN 2211 OR NN2211 OR nnc 90 1170 OR nnc90 1170 OR saxenda OR victoza).ti,kf
16	OR/14-15
17	*Naltrexone/
18	(addex 1000 OR addex1000 OR antaxon* OR celupan OR depade OR en-1639a OR en1639a OR en-1669a OR n cyclopropylmethylnoroxymorphone OR nalerona OR nalorex OR naltrel OR naltrexone OR nemexin OR nodict OR nutrexon OR phaltrexia OR pti 901 OR pti901 OR re-via OR regental OR revez OR revia OR trexan OR um 792 OR um792 OR vivitrex OR vivitrol).ti,kf
19	OR/17-18
20	*Bupropion/
21	(amfebutamone OR aplenzin OR budeprion OR buprion OR bupropin OR bupropion OR buproprion OR buxon OR bw 323 OR bw 323u66 OR bw323 OR bw323u66 OR contrave OR forfivo OR mysimba OR nb 32 OR nb32 OR odranal OR quomen OR wellbatrin OR wellbutrin OR zyban OR zyantabac).ti,kf
22	OR/20-21
23	19 AND 22
24	Tirzepatide.nm
25	(ly 3298176 OR ly3298176 OR tirzepatide).ti,kf
26	OR/24-25
27	7 OR 10 OR 13 OR 16 OR 23 OR 26
28	(obesity ADJ2 treatment*).ti,kf
29	*Primary Health Care/mt
30	((primary care OR primary health care OR primary healthcare) ADJ5 (method* OR procedure* OR technic* OR technique*)).ti,kf
31	OR/29-30

32	*Behavior Therapy/
33	(behavior change* OR behavior intervention* OR behavior modification* OR behavior psychotherap* OR behavior therap* OR behavior training OR behavior treatment* OR behavioral change* OR behavioral intervention* OR behavioral modification* OR behavioral psychotherap* OR behavioral therap* OR behavioral training OR behavioral treatment* OR behaviour change* OR behaviour intervention* OR behaviour modification* OR behaviour psychotherap* OR behaviour therap* OR behaviour training OR behaviour treatment* OR behavioral change* OR behavioral intervention* OR behavioral modification* OR behavioural psychotherap* OR behavioural therap* OR behavioural training OR behavioural treatment* OR conditioning therap*).ti,kf
34	OR/32-33
35	*Diet Therapy/ OR *Nutrition Therapy/
36	(diet intervention* OR diet modification* OR diet therap* OR diet treatment* OR dietary intervention* OR dietary modification* OR dietary restriction* OR dietary therap* OR dietary treatment* OR nutrition therap* OR nutritional therap* OR restriction diet* OR restrictive diet*).ti,kf
37	OR/35-36
38	*Exercise/
39	(effort OR exercise OR exertion OR fitness training OR fitness work-out OR fitness workout OR physical activity OR physical work-out OR physical workout).ti,kf
40	OR/38-39
41	(lifestyle change* OR lifestyle intervention* OR lifestyle modification* OR life style change* OR life style intervention* OR life style modification*).ti,kf
42	31 OR 34 OR 37 OR 40 OR 41
43	(3 AND (27 OR 42)) OR 28
44	exp *Algorithms/ OR exp *Clinical Protocols/ OR exp *Consensus/ OR exp *Consensus Development Conference/ OR exp *Consensus Development Conferences as Topic/ OR exp *Critical Pathways/ OR exp *Guideline/ OR exp *Guidelines as Topic/ OR *Health Planning Guidelines/ OR Clinical Conference.pt
45	(guideline* OR guide line* OR CPG OR CPGs OR guidance OR practical guide* OR (best ADJ3 practice*) OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR synthes* OR research OR practice* OR best)) OR consensus OR algorithm* OR (clinical ADJ2 (path OR paths OR pathway* OR protocol*)) OR ((critical OR clinical) ADJ2 (path OR paths OR pathway*)) OR recommendation* OR committee opinion* OR policy statement* OR position statement* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR ((standard OR standards) ADJ2 (care* OR practice*)) OR (gold ADJ2 standard*).ti,kf
46	OR/44-45
47	Meta-Analysis.pt OR exp *Meta-Analysis as Topic/ OR *Systematic Review/ OR exp *Technology Assessment, Biomedical/
48	(meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta-review* OR metareview* OR meta regression* OR metaregression* OR meta synthesis OR metasynthesis OR overview of review* OR overviews of reviews OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR research*)) OR ((quantitative OR methodologic* OR integrativ*) ADJ (review* OR overview* OR synthes*)) OR umbrella review* OR HTA OR HTAs OR technology assessment* OR technology overview* OR technology appraisal* OR technology reassessment*).ti,kf OR (review.mp AND ((medline OR pubmed) AND (cinahl OR cochrane OR embase OR psycinfo)).ti,kf)
49	OR/47-48
50	*Double-Blind Method/ OR *Placebos/ OR *Random Allocation/ OR *Randomized Controlled Trials as Topic/ OR *Single-Blind Method/ OR (Controlled Clinical Trial OR Randomized Controlled Trial).pt
51	(comparison stud* OR groups OR placebo* OR random* OR rct OR rcts OR "rct's" OR sham OR ((singl* OR doubl* OR treb* OR tripl*) AND (mask* OR blind* OR dumm*)) OR trial).ti,kf
52	OR/50-51
53	46 OR 49
54	43 AND (52 OR 53)
55	(ly 3298176 OR ly3298176 OR tirzepatide).ti,ab,kf
56	24 OR 55
57	3 AND 56

58	54 OR 57
59	Budgets/ OR exp "Costs and Cost Analysis "/ OR Decision Trees/ OR ec.fs OR Economics, Medical/ OR Economics, Pharmaceutical/ OR "Fees and Charges "/ OR Financial Management/ OR Financial Support/ OR Markov Chains/ OR exp Models, Statistical/ OR Monte Carlo Method/
60	(afford* OR budget* OR charge OR charges OR cheap* OR ((clinical OR critical OR patient) ADJ1 (path OR paths OR pathway*)) OR copayment* OR co-payment* OR cost* OR (decision ADJ2 (tree* OR analys* OR model*)) OR discount* OR economic* OR (expenditure* NOT energy) OR expens* OR ((federal* OR state* OR public* OR government*) ADJ2 funded) OR fee OR fees OR financ* OR income* OR ((increas* OR improv* OR more) ADJ1 access*) OR marginal analys* OR markov* OR monte carlo OR payment* OR pharmaco-economic* OR pharmaco-economic* OR price* OR pricing* OR reimburs* OR ((save OR saving) ADJ2 money) OR saves OR savings OR sensitivity analys* OR (statistic* ADJ2 model*) OR (valu* ADJ2 mone*) OR "willingness to pay").tw,hw,sh
61	OR/59-60
62	(43 OR 57) AND 61
63	58 OR 62

<b>Embase (Ovid)</b>	
<b>Date du repérage : juillet 2022</b>	
<b>Limites : 2017- ; anglais, français; Embase</b>	
1	*Body Mass/ OR *Body Weight/ OR exp *Obesity/dt,th
2	(adipose tissue hyperplasia OR adipositas OR body weight OR bodyweight OR corpulency OR fat overload syndrome OR obese OR obesitas OR obesity).ti,kw
3	OR/1-2
4	*Antiobesity agent/
5	(anti obesity agent* OR anti obesity drug* OR antiobesity agent* OR antiobesity drug* OR weight loss agent* OR weight loss drug*).ti,kw
6	(drugs lowered body weight OR lowering weight OR medication* OR pharmacotherap* OR reducing weight OR weight change* OR weight control OR weight loss OR weight lowering agent* OR weight lowering drug* OR weight management OR weight reducing).ti,kw
7	OR/4-6
8	*Tetrahydrolipstatin/
9	(alli OR orlipastat OR orlistat OR Ro-18-0647 OR Ro 180647 OR Ro180647 OR THLP OR tetrahydrolipastatin OR tetrahydrolipstatin OR xenical).ti,kw
10	OR/8-9
11	*Glucagon Like Peptide/
12	(enteroglucagon* OR glucagon like immunoreactivity OR glucagon-like peptide* OR glucagon-like polypeptide* OR gut glucagon OR nn 9535 OR nn9535 OR ozempic OR rybelsus OR semaglutide OR wegovy).ti,kw
13	OR/11-12
14	*Liraglutide/
15	(liraglutide OR NN 2211 OR NN2211 OR nnc 90 1170 OR nnc90 1170 OR saxenda OR victoza).ti,kw
16	OR/14-15
17	*Naltrexone/
18	(addex 1000 OR addex1000 OR antaxon* OR celupan OR depade OR en-1639a OR en1639a OR en-1669a OR n cyclopropylmethylnoroxymorphone OR nalerona OR nalorex OR naltrel OR naltrexone OR nemexin OR nodict OR nutrexon OR phaltrexia OR pti 901 OR pti901 OR re-via OR regental OR revez OR revia OR trexan OR um 792 OR um792 OR vivitrex OR vivitrol).ti,kw
19	OR/17-18
20	*Amfebutamone/
21	(amfebutamone OR aplenzin OR budeprion OR buprion OR bupropin OR bupropion OR buproprion OR buxon OR bw 323 OR bw 323u66 OR bw323 OR bw323u66 OR contrave OR forfivo OR mysimba OR nb 32 OR nb32 OR odranal OR quomen OR wellbatrin OR wellbutrin OR zyban OR zyantabac).ti,kw
22	OR/20-21

23	19 AND 22
24	Tirzepatide/
25	(ly 3298176 or ly3298176 or tirzepatide).ti,kw
26	OR/24-25
27	7 OR 10 OR 13 OR 16 OR 23 OR 26
28	(obesity ADJ2 treatment*).ti,kw
29	*Primary Health Care/ AND (method* OR procedure* OR technic* OR technique*).ti,kw
30	((primary care OR primary health care OR primary healthcare) ADJ5 (method* OR procedure* OR technic* OR technique*)).ti,kw
31	OR/29-30
32	*Behavior Therapy/
33	(behavior change* OR behavior intervention* OR behavior modification* OR behavior psychotherap* OR behavior therap* OR behavior training OR behavior treatment* OR behavioral change* OR behavioral intervention* OR behavioral modification* OR behavioral psychotherap* OR behavioral therap* OR behavioral training OR behavioral treatment* OR behaviour change* OR behaviour intervention* OR behaviour modification* OR behaviour psychotherap* OR behaviour therap* OR behaviour training OR behaviour treatment* OR behavioral change* OR behavioral intervention* OR behavioral modification* OR behavioural psychotherap* OR behavioural therap* OR behavioural training OR behavioural treatment* OR conditioning therap*).ti,kf
34	OR/32-33
35	*Diet Therapy/
36	(diet intervention* OR diet modification* OR diet therap* OR diet treatment* OR dietary intervention* OR dietary modification* OR dietary restriction* OR dietary therap* OR dietary treatment* OR nutrition therap* OR nutritional therap* OR restriction diet* OR restrictive diet*).ti,kw
37	OR/35-36
38	*Exercise/
39	(effort OR exercise OR exertion OR fitness training OR fitness work-out OR fitness workout OR physical activity OR physical work-out OR physical workout).ti,kw
40	OR/38-39
41	(lifestyle change* OR lifestyle intervention* OR lifestyle modification* OR life style change* OR life style intervention* OR life style modification*).ti,kw
42	31 OR 34 OR 37 OR 40 OR 41
43	(3 AND (27 OR 42)) OR 28
44	*Algorithm/ OR *Clinical Pathway/ OR *Clinical Protocol/ OR *Consensus/ OR *Consensus Development/ OR *Health Care Planning/ OR exp *Practice Guideline/
45	(algorithm* OR best evidence OR (best ADJ3 practice*) OR clinical path OR clinical paths OR (clinical ADJ3 pathway*) OR clinical protocol* OR committee opinion* OR CPG OR CPGs OR consensus OR (critical ADJ3 pathway*) OR gold standard* OR guidance* OR guideline* OR guide line* OR policy statement* OR position statement* OR practical guide* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR practice standard* OR recommendation* OR standard care* OR standard of care OR standards of care).ti,kw OR standard*.ti,kw
46	OR/44-45
47	*Biomedical Technology Assessment/ OR *Meta Analysis/ OR **Meta Analysis (topic)"/ OR *Systematic Review/ OR **Systematic Review (topic)"/
48	(HTA OR HTAs OR evidence base* OR evidence report* OR evidence synthesis OR evidence syntheses OR meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta regression* OR metaregression* OR meta review* OR metareview* OR meta synthesis OR metasynthesis OR overview of review* OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR search* OR research*)) OR research evidence* OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassessment* OR umbrella review*).ti,kw OR (review.tw. AND ((medline OR pubmed) AND (cinahl OR cochrane OR embase OR psycinfo)).ti,kw.)
49	OR/47-48

50	*Controlled Clinical Trial/ OR *Double Blind Procedure/ OR *Placebo/ OR *Randomizaton/ OR Randomized Controlled Trial/ OR **Randomized Controlled Trial (topic)"/ OR *Single-Blind Procedure/
51	(comparison stud* OR groups OR placebo* OR random* OR rct OR rcts OR "rct's" OR sham OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (mask* OR blind* OR dumm*)) OR trial).ti,kw
52	OR/50-51
53	46 OR 49
54	43 AND (52 OR 53)
55	(ly 3298176 OR ly3298176 OR tirzepatide).ti,ab,kw
56	24 OR 55
57	3 AND 56
58	54 OR 57
59	Budget/ OR Cost/ OR Drug Cost/ OR exp Economic Aspect/ OR exp Economic Evaluation/ OR Economic Model/ OR Economics/ OR Economics, Medical/ OR Economics, Pharmaceutical/ OR exp Health Care Cost/ OR exp Health Economics/ OR Markov Chain/ OR Monte Carlo Method/ OR Pharmacoeconomics/ OR Statistical Model/
60	(afford* OR budget* OR charge OR charges OR cheap* OR ((clinical OR critical OR patient) ADJ1 (path* OR pathway*)) OR copayment* OR co-payment* OR cost* OR (decision ADJ2 (tree* OR analys* OR model*)) OR discount* OR economic* OR (expenditure* NOT energy) OR expens* OR ((federal* OR state* OR public* OR government*) ADJ2 funded) OR fee OR fees OR financ* OR income* OR ((increas* OR improv* OR more) ADJ1 access*) OR markov* OR monte carlo OR payment* OR pharmacoeconomic* OR pharmaco-economic* OR price* OR pricing* OR reimburs* OR ((save OR saving) ADJ2 money) OR saves OR savings OR sensitivity analys* OR (statistic* ADJ2 model*) OR (valu* ADJ2 mone*) OR "willingness to pay").tw,hw,sh
61	OR/59-60
62	(43 OR 57) AND 61
63	58 OR 62

<b>EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database</b>	
<b>Date du repérage : juillet 2022</b>	
<b>Limites : 2017- ; anglais, français</b>	
1	(adipose tissue hyperplasia OR adipositas OR body weight OR bodyweight OR corpulency OR fat overload syndrome OR obese OR obesitas OR obesity).ti,kw
2	(anti obesity agent* OR anti obesity drug* OR antiobesity agent* OR antiobesity drug* OR weight loss agent* OR weight loss drug*).ti,kw
3	(drugs lowered body weight OR lowering weight OR medication* OR pharmacotherap* OR reducing weight OR weight change* OR weight control OR weight loss OR weight lowering agent* OR weight lowering drug* OR weight management OR weight reducing).ti,kw
4	OR/2-3
5	(alli OR orlipastat OR orlistat OR Ro-18-0647 OR Ro 180647 OR Ro180647 OR THLP OR tetrahydrolipastatin OR tetrahydrolipstatin OR xenical).ti,kw
6	(enteroglucagon* OR glucagon like immunoreactivity OR glucagon-like peptide* OR glucagon-like polypeptide* OR gut glucagon OR nn 9535 OR nn9535 OR ozempic OR rybelsus OR semaglutide OR wegovy).ti,kw
7	(liraglutide OR NN 2211 OR NN2211 OR nnc 90 1170 OR nnc90 1170 OR saxenda OR victoza).ti,kw
8	(addex 1000 OR addex1000 OR antaxon* OR celupan OR depade OR en-1639a OR en1639a OR en-1669a OR n cyclopropylmethylnoroxymorphone OR nalerna OR nalorex OR naltrel OR naltrexone OR nemexin OR nodict OR nutrexon OR phaltrexia OR pti 901 OR pti901 OR re-via OR regental OR revez OR revia OR trexan OR um 792 OR um792 OR vivitrex OR vivitrol).ti,kw
9	(amfebutamone OR aplenzin OR budeprion OR buprion OR bupropin OR buproprion OR buproprion OR buxon OR bw 323 OR bw 323u66 OR bw323 OR bw323u66 OR contrave OR forfivo OR mysimba OR nb 32 OR nb32 OR odranal OR quomen OR wellbatrin OR wellbutrin OR zyban OR zyntabac).ti,kw
10	8 AND 9

11	(ly 3298176 OR ly3298176 OR tirzepatide).ti,ab,kw
12	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 10 OR 11
13	(obesity ADJ2 treatment*).ti,kw
14	((primary care OR primary health care OR primary healthcare) ADJ5 (method* OR procedure* OR technic* OR technique*).ti,kw
15	(behavior change* OR behavior intervention* OR behavior modification* OR behavior psychotherap* OR behavior therap* OR behavior training OR behavior treatment* OR behavioral change* OR behavioral intervention* OR behavioral modification* OR behavioral psychotherap* OR behavioral therap* OR behavioral training OR behavioral treatment* OR behaviour change* OR behaviour intervention* OR behaviour modification* OR behaviour psychotherap* OR behaviour therap* OR behaviour training OR behaviour treatment* OR behavioral change* OR behavioral intervention* OR behavioral modification* OR behavioural psychotherap* OR behavioural therap* OR behavioural training OR behavioural treatment* OR conditioning therap*).ti,kw
16	(diet intervention* OR diet modification* OR diet therap* OR diet treatment* OR dietary intervention* OR dietary modification* OR dietary restriction* OR dietary therap* OR dietary treatment* OR nutrition therap* OR nutritional therap* OR restriction diet* OR restrictive diet*).ti,kw
17	(effort OR exercise OR exertion OR fitness training OR fitness work-out OR fitness workout OR physical activity OR physical work-out OR physical workout).ti,kw
18	(lifestyle change* OR lifestyle intervention* OR lifestyle modification* OR life style change* OR life style intervention* OR life style modification*).ti,kw
19	OR/14-18
20	1 AND (12 OR 19)
21	13 OR 20
22	(algorithm* OR best evidence OR (best ADJ3 practice*) OR clinical path OR clinical paths OR (clinical ADJ3 pathway*) OR clinical protocol* OR committee opinion* OR CPG OR CPGs OR consensus OR (critical ADJ3 pathway*) OR gold standard* OR guidance* OR guideline* OR guide line* OR policy statement* OR position statement* OR practical guide* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR practice standard* OR recommendation* OR standard care* OR standard of care OR standards of care).ti,kw OR standard*.ti,kw
23	(HTA OR HTAs OR evidence base* OR evidence report* OR evidence synthesis OR evidence syntheses OR meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta regression* OR metaregression* OR meta review* OR metareview* OR meta synthesis OR metasynthesis OR overview of review* OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR search* OR research*)) OR research evidence* OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassessment* OR umbrella review*).ti,kw OR (review.tw. AND ((medline OR pubmed) AND (cinahl OR cochrane OR embase OR psycinfo)).ti,kw.)
24	OR/22-23
25	(comparison stud* OR groups OR placebo* OR random* OR rct OR rcts OR "rct's" OR sham OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (mask* OR blind* OR dumm*)) OR trial).ti,kw
26	21 AND (24 OR 25)
27	(afford* OR budget* OR charge OR charges OR cheap* OR ((clinical OR critical OR patient) ADJ1 (path* OR pathway*)) OR copayment* OR co-payment* OR cost* OR (decision ADJ2 (tree* OR analys* OR model*)) OR discount* OR economic* OR (expenditure* NOT energy) OR expens* OR ((federal* OR state* OR public* OR government*) ADJ2 funded) OR fee OR fees OR financ* OR income* OR ((increas* OR improv* OR more) ADJ1 access*) OR markov* OR monte carlo OR payment* OR pharmacoeconomic* OR pharmaco-economic* OR price* OR pricing* OR reimburs* OR ((save OR saving) ADJ2 money) OR saves OR savings OR sensitivity analys* OR (statistic* ADJ2 model*) OR (valu* ADJ2 mone*) OR "willingness to pay").ti,kw
28	21 AND 27
29	26 OR 28

## Sites Web consultés et autres sources

Recherche effectuée en avril 2022 avec les mots clés « obesity » ou « semaglutide » et en juillet 2022 avec le mot clé « tirzepatide », en utilisant le moteur de recherche Google et en visitant les sites suivants :

### Agences et organismes gouvernementaux

- Santé Canada. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). <https://www.cadth.ca/fr>
- Food and Drug Administration (FDA, États-Unis). <https://www.fda.gov/>
- Régie d'assurance maladie du Québec (RAMQ). <https://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/pharmaciens/medicaments/Pages/iste-medicaments.aspx>
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). <https://www.inspq.qc.ca/>
- Agence européenne des médicaments (EMA). [https://european-union.europa.eu/index\\_fr](https://european-union.europa.eu/index_fr)
- National Health Service (NHS, Royaume-Uni). <https://www.nhs.uk/>
- MedSafe (Nouvelle-Zélande). <https://www.medsafe.govt.nz/>
- Therapeutic Goods Administration (TGA, Australie). <https://www.tga.gov.au/>

### Monographies

- Base de données sur les produits pharmaceutiques du Gouvernement du Canada (monographies du Contrave, Xenical, Saxenda). <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>
- Novo Nordisk Canada (monographie du Wegovy). <https://caf.novonordisk.ca/content/dam/nncorp/ca/fr/products/Wegovy-product-monograph-fr.pdf>

### Lignes directrices

- International HTA Database (INAHTA). <https://database.inahta.org/>
- Guidelines International Network (G-I-N). <https://g-i-n.net/>
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Royaume-Uni). <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10182>

- Haute Autorité de Santé (HAS, France). <https://www.has-sante.fr/>.

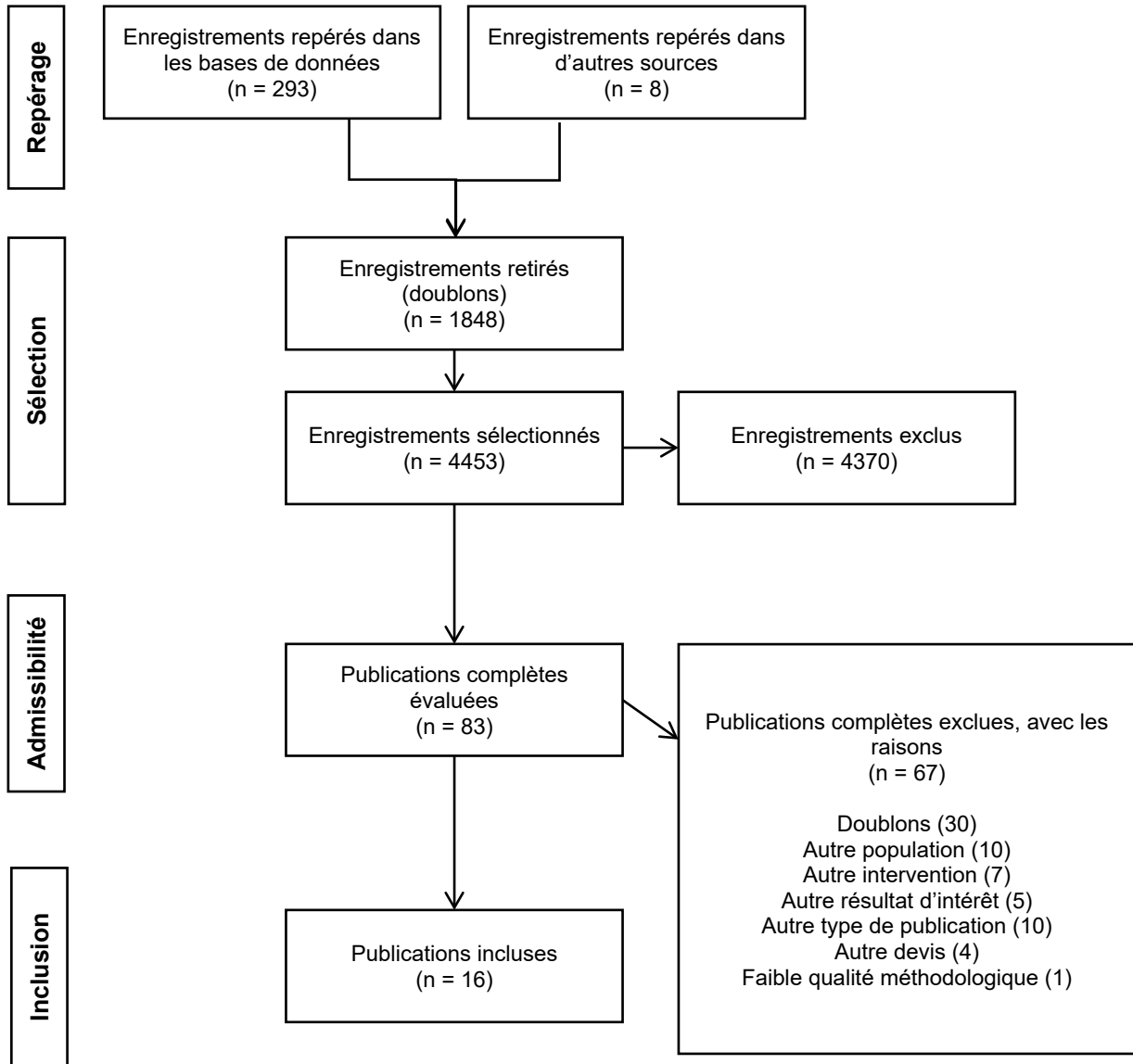
### **Pharmacoeconomie**

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE, Royaume-Uni). <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10182>.
- Haute Autorité de Santé (HAS, France). <https://www.has-sante.fr/>.
- Institute of Health Economics (IHE). <https://www.ihe.ca>.
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). <https://icer.org/>
- Tufts Medical Center Cost-Effectiveness Analysis (CEA) Registry. <https://cevr.tuftsmedicalcenter.org/>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). <https://www.inspq.qc.ca/>.
- National Health Service (NHS, Royaume-Uni). <https://www.nhs.uk/>.
- Collège des économistes de la santé (CES, France). <https://www.ces-asso.org/>.
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).
- Australian Institute of Health and Welfare (AIHW). <https://www.aihw.gov.au/>.
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgique). <https://kce.fgov.be/fr>.
- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). <https://www.ispor.org/home>.

# ANNEXE B

## Sélection des études

Figure B-1 Diagramme de flux : Obésité



## ANNEXE C

### Listes des documents retenus

Tableau C-1 Liste des documents retenus pour répondre aux questions d'efficacité et d'innocuité

Médicaments anti-obésité d'intérêt inclus dans les études	Population	Référence	Type d'étude
Orlistat, Naltrexone/Bupropion, Liraglutide, Sémaglutide	Adultes	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. <i>Lancet</i> 2022;399(10321):259-69.	Revue systématique avec méta-analyse
Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (Liraglutide)	Pédiatrie	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. <i>J Pediatr</i> 2021;236:137-47.e13.	Revue systématique avec méta-analyse
Orlistat	Pédiatrie	Selvendran SS, Penney NC, Aggarwal N, Darzi AW, Purkayastha S. Treatment of obesity in young people—A systematic review and meta-analysis. <i>Obes Surg</i> 2018;28(8):2537-49.	Revue systématique avec méta-analyse
Sémaglutide	Adultes	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. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2022;10(3):193-206.	ECRA
Liraglutide	Adultes	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. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2021;9(9):595-605.	ECRA

Médicaments anti-obésité d'intérêt inclus dans les études	Population	Référence	Type d'étude
Tirzépate	Adultes	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.	ECRA

**Abréviation:** ECRA: essai comparatif avec répartition aléatoire.

**Tableau C-2 Liste des documents retenus pour répondre à la question sur les aspects cliniques**

Médicaments anti-obésité d'intérêt inclus dans les lignes directrices	Organisme, association	Population	Référence
Liraglutide Naltrexone-bupropion Orlistat	Obésité Canada Association canadienne des médecins et chirurgiens bariatriques	Adultes	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.
Liraglutide Semaglutide Naltrexone-bupropion Orlistat	American Diabetes Association	Adultes	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.
Liraglutide Naltrexone-bupropion Orlistat	European Association for the Study of Obesity	Adultes	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.
Orlistat	Ministry of Health (New Zealand)	Adultes	Ministry of Health. Clinical guidelines for weight management of New Zealand adults. Wellington, Nouvelle-Zélande : Ministry of Health; 2017.
Liraglutide Naltrexone-bupropion (non disponible au Qatar) Orlistat	Ministry of Public Health (Qatar)	Adultes	Ministry of Public Health Qatar. National Clinical Guidelines – The management of obesity in adults. Doha, Qatar : Ministry of Public Health; 2020.
Orlistat	Ministry of Public Health (Qatar)	Pédiatrie	Ministry of Public Health Qatar. National Clinical Guidelines – The management of obesity in children. Doha, Qatar : Ministry of Public Health; 2020.
Liraglutide Naltrexone/bupropion, Orlistat	The Management of Adult Overweight and Obesity Work Group (United States of America)	Adultes	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.
Liraglutide Naltrexone-bupropion Orlistat	European Society of Endocrinology and the Pediatric Endocrine Society.	Pédiatrie	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.
Liraglutide	Korean Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology	Pédiatrie	Yi DY, Kim SC, Lee JH, Lee EH, Kim JY, Kim YJ, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of pediatric

Médicaments anti-obésité d'intérêt inclus dans les lignes directrices	Organisme, association	Population	Référence
Orlistat	and Nutrition		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.
Liraglutide Sémaglutide Orlistat	Haute Autorité de Santé (HAS) et Fédération française de nutrition (FFN)	Adultes	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.

## Listes des documents exclus

**Tableau C-3 Liste des revues systématiques exclues**

Médicaments anti-obésité d'intérêt	Référence	Raison d'exclusion
Orlistat	Avenell, A., et al. (2018). Bariatric surgery, lifestyle interventions and orlistat for severe obesity: the REBALANCE mixed-methods systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 22(68): 1-246.	Doublon
Pharmacothérapie incluant : orlistat, liraglutide, naltrexone et bupropion	Capristo, E., et al. (2021). "Effects of weight loss medications on mortality and cardiovascular events: A systematic review of randomized controlled trials in adults with overweight and obesity." <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis</i> 31(9): 2587-2595.	Doublon
GLP-1 agonists dont le liraglutide	Chadda, K. R., et al. (2021). "GLP-1 agonists for obesity and type 2 diabetes in children: Systematic review and meta-analysis." <i>Obesity Reviews</i> 22(6): e13177.	Doublon
Liraglutide	Bensignor, M. O., Bomberg, E. M., Bramante, C. T., Divyalasya, T. V. S., Hale, P. M., Ramesh, C. K., ... & Kelly, A. S. (2021). Effect of liraglutide treatment on body mass index and weight parameters in children and adolescents with type 2 diabetes: Post hoc analysis of the ellipse trial. <i>Pediatric Obesity</i> , 16(8), e12778.	Doublon
Pharmacothérapie incluant : orlistat liraglutide	Dong, Z., et al. (2017). "Comparative efficacy of five long-term weight loss drugs: quantitative information for medication guidelines." <i>Obesity Reviews</i> 18(12): 1377-1385.	Doublon
Pharmacothérapie incluant : orlistat, liraglutide, naltrexone et bupropion	Hasan, B., et al. (2020). "Weight Loss and Serum Lipids in Overweight and Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis." <i>Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> 105(12): 01.	Doublon
Sémaglutide	He, K., et al. (2022). "Once-weekly semaglutide for obesity or overweight: A systematic review and meta-analysis." <i>Diabetes Obes Metab</i> 24(4): 722-726.	Doublon
GLP-1 agonists dont le liraglutide et le sémaglutide	Iqbal, J., et al. (2022). "Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight in adults with obesity without diabetes mellitus-a systematic review and meta-analysis of randomized control trials." <i>Obesity Reviews</i> : e13435.	Doublon
Pharmacothérapie incluant : orlistat, liraglutide, naltrexone et	Khera, R., et al. (2018). "Effects of Weight-Loss Medications on Cardiometabolic Risk Profiles: A Systematic Review and Network Meta-	Doublon

Médicaments anti-obésité d'intérêt	Référence	Raison d'exclusion
bupropion	analysis." Gastroenterology 154(5): 1309-1319.e1307.	
Naltrexone/bupropion	Kulak-Bejda, A., et al. (2021). "Safety and efficacy of naltrexone for weight loss in adult patients - a systematic review." Archives of Medical Science 17(4): 940-953.	Doublon
Pharmacothérapie incluant : liraglutide, sémaglutide, tirzépate	Lazzaroni, Elisa, et al. "Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes." Pharmacological Research 171 (2021): 105782.	Autre devis
Pharmacothérapie incluant : orlistat, liraglutide, naltrexone et bupropion	LeBlanc, E. S., et al. (2018). "Behavioral and Pharmacotherapy Weight Loss Interventions to Prevent Obesity-Related Morbidity and Mortality in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force." Jama 320(11): 1172-1191.	Doublon
Pharmacothérapie incluant : orlistat, liraglutide	Lucchetta, R. C., et al. (2018). Quality of evidence of anti-obesity pharmacotherapy: an overview of systematic reviews. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, 39, 1-11.	Autre devis
Pharmacothérapie incluant : liraglutide	Martenstyn, J., et al. (2020). "Impact of weight loss interventions on patient-reported outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review." Journal of Behavioral Medicine 43(6): 873-891.	Doublon
Liraglutide	Moon, S., et al. (2021). "Efficacy and Safety of the New Appetite Suppressant, Liraglutide: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." Endocrinology and Metabolism 36(3): 647-660.	Doublon
Naltrexone et bupropion	Onakpoya, I. J., et al. (2020). "Naltrexone-bupropion (Mysimba) in management of obesity: A systematic review and meta-analysis of unpublished clinical study reports." British Journal of Clinical Pharmacology 86(4): 646-667.	Doublon
Sémaglutide	Phillips, A. and J. N. Clements (2022). "Clinical review of subcutaneous semaglutide for obesity." J Clin Pharm Ther 47(2): 184-193	Doublon
Pharmacothérapie incluant : l'orlistat	Rajjo, T., et al. (2017). "Treatment of Pediatric Obesity: An Umbrella Systematic Review." Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 102(3): 763-775.	Autre devis
Orlistat	Sahebkar, A., et al. (2018). "Effects of orlistat on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of 27 randomized controlled clinical trials." Journal of the American Society of Hypertension 12(2): 80-96	Doublon
Orlistat	Sahebkar, A., et al. (2017). "Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: A systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials."	Doublon

Médicaments anti-obésité d'intérêt	Référence	Raison d'exclusion
	Pharmacological Research 122: 53-65.	
Pharmacothérapie incluant : orlistat, liraglutide, naltrexone et bupropion	Salari, N., et al. (2021). "The best drug supplement for obesity treatment: a systematic review and network meta-analysis." Diabetology & metabolic syndrome 13(1): 110.	Doublon
Pharmacothérapie incluant : orlistat, liraglutide, naltrexone et bupropion	Siebenhofer, A., et al. (2021). "Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension." Cochrane Database Syst Rev 1(1): Cd007654.	Doublon
Pharmacothérapie incluant : orlistat, liraglutide, naltrexone et bupropion	Singh, A. K. and R. Singh (2020). "Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs." Expert Rev Clin Pharmacol 13(1): 53-64.	Doublon
Pharmacothérapie incluant : sémaglutide, liraglutide	Tsapas, A., et al. (2021). "Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis." Diabetes, Obesity & Metabolism 23(9): 2116-2124.	Autre population
Pharmacothérapie incluant : orlistat, Liraglutide, naltrexone et bupropion	Twells, L. K., et al. (2021). "Nonsurgical weight loss interventions: A systematic review of systematic reviews and meta-analyses." Obes Rev 22(11): e13320.	Autre devis
Pharmacothérapie incluant : sémaglutide, liraglutide	Uneda, K., et al. (2021). "Systematic review and meta-analysis for prevention of cardiovascular complications using GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors in obese diabetic patients." Scientific Reports 11(1): 10166.	Autre résultat d'intérêt
Pharmacothérapie incluant : sémaglutide, liraglutide	Vosoughi, K., et al. (2021). "Association of Glucagon-like Peptide 1 Analogs and Agonists Administered for Obesity with Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Network Meta-analysis." EClinicalMedicine 42: 101213.	Doublon
Pharmacothérapie incluant : orlistat, liraglutide	Wang, F. F., et al. (2018). "Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis." Obes Rev 19(10): 1424-1445.	Autre population
Pharmacothérapie	Zhang, L., et al. (2021). "Cardiovascular safety of long-term anti-obesity drugs in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis." Eur J Clin Pharmacol 77(11): 1611-1621.	Autre résultat d'intérêt

<b>Médicaments anti-obésité d'intérêt</b>	<b>Référence</b>	<b>Raison d'exclusion</b>
Liraglutide	Zhang, P., et al. (2019). "The efficacy and safety of liraglutide in the obese, non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis." <i>African Health Sciences</i> 19(3): 2591-2599.	Doublon
Sémaglutide	Zhong, P., et al. (2022). "Efficacy and safety of once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity: a meta-analysis." <i>Endocrine</i> 75(3): 718-724.	Doublon

**Abréviations** : ECRA : essai comparatif avec répartition aléatoire; RS : revue systématique.

**Tableau C-4 Liste des GPC exclus**

Référence	Raison d'exclusion
Amirthalingam P. "a narrative review on the clinical practice guidelines for the management of overweight/obesity in adults." <i>Asian J Pharm Clin Res</i> 13.2 (2020): 10-16.	Autre type de publication
Batterham, Rachel L. "Switching the focus from weight to health: Canada's adult obesity practice guideline set a new standard for obesity management." <i>EClinicalMedicine</i> 31 (2021).	Autre type de publication
Billings, Martha E., et al. "Clinical practice guideline summary for clinicians: the role of weight Management in the Treatment of adult obstructive sleep apnea." <i>Annals of the American Thoracic Society</i> 16.4 (2019): 405-408.	Autre population
Johnston, Bradley C., et al. "Updating the Canadian clinical practice guideline for managing pediatric obesity: a protocol." <i>Canadian Medical Association Open Access Journal</i> 10.1 (2022): E155-E164.	Autre type de publication.
Kahan S, Manson JE. Obesity Treatment, Beyond the Guidelines: Practical Suggestions for Clinical Practice. <i>JAMA</i> . 2019 Apr 9;321(14):1349-1350.	Autre type de publication
Curry, Susan J., et al. "Behavioral weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement." <i>Jama</i> 320.11 (2018): 1163-1171.	Autre intervention
Reis, Erika Cardoso dos, Sonia Regina Lambert Passos, and Maria Angelica Borges dos Santos. "Quality assessment of clinical guidelines for the treatment of obesity in adults: application of the AGREE II instrument." <i>Cadernos de Saúde Pública</i> 34 (2018): e00050517.	Autre type de publication
Ryan, Donna H., and Scott Kahan. "Guideline recommendations for obesity management." <i>Medical Clinics</i> 102.1 (2018): 49-63.	Autre type de publication
Styne, Dennis M., et al. "Response to Letter: "Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline"." <i>The Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i> 102.6 (2017): 2123-2124.	Autre type de publication
American Diabetes Association Professional Practice Committee, and American Diabetes Association Professional Practice Committee. "14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes—2022." <i>Diabetes Care</i> 45.Supplement 1 (2022): S208-S231.	Autre intervention
Orringer, K. A., Van Harrison, R., Nichani, S. S., Riley, M. A., Rothberg, A. E., Trudeau, L. E., & White, Y. (2020). Obesity Prevention and Management.	Faible qualité méthodologique.

**Tableau C-5 Liste des ECR exclus**

Médicaments	Référence	Raison d'exclusion
Sémaglutide	Adler, A. I. (2021). "The STEP 1 trial for weight loss: a step change in treating obesity?" <i>Nature Medicine</i> 27(4): 589-590.	Doublon
JNJ-64565111 (efinopegdutide)	Alba, M., Yee, J., Frustaci, M. E., Samtani, M. N., & Fleck, P. (2021). Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1/glucagon receptor co-agonist JNJ-64565111 in individuals with obesity without type 2 diabetes mellitus: A randomized dose-ranging study. <i>Clinical obesity</i> , 11(2), e12432.	Autre intervention
Liraglutide	Bensignor, M. O., Bomberg, E. M., Bramante, C. T., Divyalasya, T. V. S., Hale, P. M., Ramesh, C. K., ... & Kelly, A. S. (2021). Effect of liraglutide treatment on body mass index and weight parameters in children and adolescents with type 2 diabetes: Post hoc analysis of the ellipse trial. <i>Pediatric Obesity</i> , 16(8), e12778.	Autre intervention
Naltrexone/bupropion	Carbone, E. A., et al. (2021). "An open-label trial on the efficacy and tolerability of naltrexone/bupropion SR for treating altered eating behaviours and weight loss in binge eating disorder." <i>Eating &amp; Weight Disorders: EWD</i> 26(3): 779-788.	Autre population
Tirzépatide	Coskun, Tamer, et al. "LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept." <i>Molecular metabolism</i> 18 (2018): 3-14.	Autre population
Sémaglutide	Davies, M., et al. (2021). "Semaglutide 2-4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial." <i>Lancet</i> 397(10278): 971-984.	Doublon
Sémaglutide	Friedrichsen, M., et al. (2021). "The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity." <i>Diabetes, Obesity &amp; Metabolism</i> 23(3): 754-762.	Autre résultat d'intérêt
Sémaglutide	Gibbons, C., et al. (2021). "Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes." <i>Diabetes, Obesity &amp; Metabolism</i> 23(2): 581-588.	Autre intervention
Naltrexone + Bupropion	Grilo, C. M., et al. (2021). "Naltrexone + Bupropion Combination for the Treatment of Binge-eating Disorder with Obesity: A Randomized, Controlled Pilot Study." <i>Clinical Therapeutics</i> 43(1): 112-122.e111.	Autre population
Liraglutide	Gudbergesen, H., et al. (2021). " Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial." <i>American Journal of Clinical Nutrition</i> 113(2): 314-323.	Autre population
Liraglutide	Kim, S. H., et al. (2021). "Effect of the glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide versus placebo treatment on circulating proglucagon-derived peptides that mediate improvements in body weight, insulin secretion and action: A randomized controlled trial." <i>Diabetes, Obesity &amp; Metabolism</i> 23(2): 489-498.	Autre résultat d'intérêt
Sémaglutide	Lingvay, I., et al. (2021). " Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral	Autre type de publication

Médicaments	Référence	Raison d'exclusion
	Therapy and Body Weight in Adults With Overweight or Obesity-Reply." <i>Jama</i> 326(12): 1214-1215.	
Naltrexone/bupropion	McIntyre, R. S., et al. (2021). "Psychiatric Safety and Weight Loss Efficacy of Naltrexone/bupropion as Add-on to Antidepressant Therapy in Patients with Obesity or Overweight." <i>Journal of Affective Disorders</i> 289: 167-176.	Autre population
Sémaglutide	Pratley, R. E., et al. (2021). "Oral Semaglutide Reduces HbA1c and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes Regardless of Background Glucose-Lowering Medication: PIONEER Subgroup Analyses." <i>Diabetes Therapy</i> 12(4): 1099-1116.	Autre intervention
Sémaglutide	Rayner, C. K., et al. (2021). "Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy and Body Weight in Adults With Overweight or Obesity." <i>Jama</i> 326(12): 1213-1214	Autre type de publication
Sémaglutide	Rubino, D., et al. (2021). "Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial." <i>Jama</i> 325(14): 1414-1425.	Doublon
Liraglutide	Sarma, S. and L. L. Lipscombe (2021). "In persons with obesity, exercise plus liraglutide improved weight-loss maintenance vs. exercise or placebo." <i>Annals of Internal Medicine</i> 174(9): JC102.	Autre type de publication
Sémaglutide	Wadden, T. A., et al. (2021). "Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial." <i>Jama</i> 325(14): 1403-1413.	Doublon
Sémaglutide	Wharton, S., et al. (2022). "Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss." <i>Diabetes, Obesity &amp; Metabolism</i> 24(1): 94-105.	Doublon
Naltrexone/bupropion	Wharton, S., et al. (2021). "Extended-release naltrexone/bupropion is safe and effective among subjects with type 2 diabetes already taking incretin agents: a post-hoc analysis of the LIGHT trial." <i>International Journal of Obesity</i> 45(8): 1687-1695	Autre population
Liraglutide	Whicher, C. A., et al. (2021). "The use of liraglutide 3.0 mg daily in the management of overweight and obesity in people with schizophrenia, schizoaffective disorder and first episode psychosis: Results of a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial." <i>Diabetes, Obesity &amp; Metabolism</i> 23(6): 1262-1271.	Autre population
Sémaglutide	Wilding, J. P. H., et al. (2021). "Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity." <i>N Engl J Med</i> 384(11): 989.	Doublon
Sémaglutide	Wilding, John PH, et al. "Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension." <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> (2022).	Autre intervention (médicament cessé)

## ANNEXE D

### Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des études retenues

Tableau D-1 Évaluation des guides de pratique clinique sur l'obésité, sommaire de la grille AGREE II

Évaluateurs	CANADA 2020				USA 2022				EUROPE 2019				NOUVELLE-ZELANDE 2017				QATAR 2020			
	1	2	T*	%†	1	2	T*	%†	1	2	T*	%†	1	2	T*	%†	1	2	T*	%†
Dimensions			T*	%†			T*	%†			T*	%†			T*	%†			T*	%†
Champ d'application et objectifs (/21)	20	21	41	<b>97,2</b>	17	21	38	<b>88,9</b>	16	15	31	<b>69,4</b>	15	18	33	<b>75</b>	19	19	38	<b>88,9</b>
Participation des groupes concernés (/21)	18	18	36	<b>83,3</b>	14	10	24	<b>50</b>	13	14	27	<b>58,3</b>	13	13	26	<b>55,6</b>	12	14	26	<b>55,6</b>
Rigueur du processus d'élaboration du guide (/56)	29	35	64	<b>50</b>	33	35	68	<b>54,2</b>	11	14	25	<b>9,4</b>	18	18	36	<b>20</b>	25	33	58	<b>43,8</b>
Clarté et présentation (/21)	21	21	42	<b>100</b>	21	21	42	<b>100</b>	19	16	35	<b>80,6</b>	14	18	32	<b>72,2</b>	20	18	38	<b>88,9</b>
Applicabilité (/28)	9	11	20	<b>25</b>	9	9	18	<b>20,8</b>	6	5	11	<b>6,3</b>	4	5	9	<b>2,1</b>	6	4	10	<b>4,2</b>
Indépendance éditoriale (/14)	12	12	24	<b>83,3</b>	14	11	25	<b>87,5</b>	9	10	19	<b>62,5</b>	2	4	6	<b>8,3</b>	12	9	21	<b>70,8</b>
<b>Total (/161)</b>	109	118	227		108	107	215		74	74	148		66	76	142		94	97	191	
<b>Score global**</b>	<b>65,5</b>				<b>61,2</b>				<b>37,0</b>				<b>34,8</b>				<b>52,5</b>			
<b>Recommandation de l'utilisation du guide</b>	<b>Oui</b>				<b>Oui</b>				<b>Oui, avec condition</b>				<b>Oui, avec condition</b>				<b>Oui</b>			

Évaluateurs	VETERANS, USA 2020				Endocrine Society 2017				COREE 2019				QATAR pédiatrie 2020				HAS, France 2022			
	1	2	T*	%†	1	2	T*	%†	1	2	T*	%†	1	2	T*	%†	1	2	T*	%†
Dimensions			T*	%†			T*	%†			T*	%†			T*	%†			T*	%†
Champ d'application et objectifs (/21)	20	21	41	<b>97,2</b>	21	16	37	<b>86,1</b>	21	16	37	<b>86,1</b>	19	18	37	<b>86,1</b>	16	19	35	<b>80,6</b>
Participation des groupes concernés (/21)	20	20	40	<b>94,4</b>	7	8	15	<b>25,0</b>	7	8	15	<b>25,0</b>	12	13	25	<b>52,8</b>	17	16	33	<b>75,0</b>
Rigueur du processus d'élaboration du guide (/56)	37	41	48	<b>64,6</b>	39	39	78	<b>64,6</b>	39	39	78	<b>64,6</b>	25	29	54	<b>39,6</b>	32	38	70	<b>56,3</b>
Clarté et présentation (/21)	20	20	40	<b>94,4</b>	19	16	35	<b>80,6</b>	19	16	35	<b>80,6</b>	20	17	37	<b>86,1</b>	21	20	41	<b>97,2</b>
Applicabilité (/28)	10	14	24	<b>33,3</b>	4	6	10	<b>4,2</b>	4	6	10	<b>4,2</b>	6	6	12	<b>8,3</b>	4	4	8	<b>0,0</b>
Indépendance éditoriale (/14)	6	9	15	<b>45,8</b>	14	13	27	<b>95,8</b>	14	13	27	<b>95,8</b>	12	10	22	<b>75,0</b>	9	10	19	<b>62,5</b>
<b>Total (/161)</b>	113	125	238		104	98	202		104	98	202		94	93	187		99	107	206	
<b>Score global**</b>	<b>69,6</b>				<b>56,5</b>				<b>56,5</b>				<b>51,1</b>				<b>58,0</b>			
<b>Recommandation de l'utilisation du guide</b>	<b>Oui</b>				<b>Oui</b>				<b>Oui</b>				<b>Oui</b>				<b>Oui</b>			

\* Score total évaluateurs 1 et 2.

† Score moyen corrigé (%)

\*\* Score moyen global et corrigé (%) (Le score minimal pour chaque thème de l'évaluation a été soustrait du score final et du score maximal pour calculer le score final corrigé)

**Tableau D-2 Évaluation des revues systématiques - Grille R-AMSTAR détaillée**

Évaluateurs	Shi, 2022		Ryan, 2021		Selvendran, 2018	
	1	2	1	2	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	4	4	4	4	4	4
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	4	4	4	4	3	2
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4	4	3	4	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	2	2	2	2	4	4
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	1	1	4	3	4	3
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	4	4	4	4	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	4	4	4	3	4	3
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	4	4	4	3	4	2
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	4	4	4	4	4	4
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	4	4	3	4	3	3
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	4	4	2	4	4	3
<i>Total (max. 4 points par question)</i>	<b>39</b>	<b>39</b>	<b>39</b>	<b>38</b>	<b>42</b>	<b>36</b>
<i>Pourcentage moyen</i>	<b>39</b>		<b>38,5</b>		<b>39</b>	
<i>Qualité méthodologique</i>	<b>Élevée</b>		<b>Élevée</b>		<b>Élevée</b>	

**Tableau D-3 Évaluation de la qualité méthodologique des études primaires à partir de la grille ASCP**

Questions	Kadowaki, 2022		Neeland, 2021		Jastreboff, 2022	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Modéré	Modéré	Modérée	Modérée	Forte	Forte
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	Forte	Forte	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Modérée
7. Justesse de la conservation et du suivi	Forte	Forte	Faible	Faible	Modérée	Modérée
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Modérée	Modérée	Modérée	Modérée	Forte	Forte
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
10. Justesse de la conduite éthique	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
12. Puissance et taille de l'échantillon	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
Qualité de l'étude	Élevée	Élevée	Moyenne	Moyenne	Élevée	Élevée
<b>Évaluation de la qualité méthodologique</b>	<b>Élevée</b>		<b>Moyenne</b>		<b>Élevée</b>	

# ANNEXE E

## Résultats des extractions de guides de pratique clinique

**Tableau E-1 Résultats des extractions pour les guides de pratique clinique retenus pour la pharmacothérapie de l'obésité chez l'adulte**

Obésité Canada Association canadienne des médecins et chirurgiens bariatriques 2020	American Diabetes Association 2022	European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care 2019	Ministry of Health New Zealand 2017	Ministry of Public Health, Qatar 2020	Veterans Affairs Department of Defense USA 2020	Haute Autorité de Santé et Fédération française de nutrition 2022
<b>Médicaments d'intérêt inclus dans la ligne directrice</b>						
Liraglutide Naltrexone-bupropion Orlistat	Liraglutide Semaglutide Naltrexone-bupropion Orlistat	Liraglutide Naltrexone-bupropion Orlistat	Orlistat	Liraglutide Naltrexone-bupropion (non disponible au Qatar) Orlistat	Liraglutide Naltrexone-bupropion Orlistat	Orlistat Liraglutide Sémaglutide
<b>Indication de la médication et critères d'amorce</b>						
- La pharmacothérapie pour la perte de poids peut être utilisée chez les personnes qui ont un IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ou un IMC $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> en présence de complications liées à l'adiposité, en association avec la thérapie nutritionnelle médicale, l'activité physique et les interventions comportementales (liraglutide 3,0 mg, naltrexonebupropion en association, orlistat). (Niveau 2a, catégorie B) - La pharmacothérapie peut servir à maintenir la perte de poids obtenue avec les changements comportementaux et prévenir la reprise du poids (liraglutide 3,0 mg	- Weight loss medications are effective as adjuncts to diet, physical activity, and behavioral counseling for selected people with type 2 diabetes and BMI over 27 kg/m <sup>2</sup> . Potential benefits and risks must be considered. A	Anti-obesity drug therapy and drug therapy of comorbidities can complement lifestyle therapy but can never be used alone. Anti-obesity drugs are suitable for patients with BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> or with BMI > 27 kg/m <sup>2</sup> with comorbidities.	Only recommend weight-loss drugs to an overweight or obese person if: lifestyle changes have not produced significant benefit after at least six months, and the person has a BMI of $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> .  People should always use weight loss drugs in conjunction with lifestyle changes.	Pharmacological treatment of obesity: • May be considered: In patients with BMI 30 kg/m <sup>2</sup> or BMI 27 kg/m <sup>2</sup> with weight-related complications and comorbidities. Only after dietary, exercise, and behavioural approaches have been started and evaluated in patients who have not yet reached their target weight loss (or have reached a plateau) by the date set for attaining their goal [L1].  The aims of pharmacological treatment should be [R-GDG]: • Improvement in health and quality of life through	We suggest offering prescribed pharmacotherapy (specifically liraglutide, naltrexone/bupropion, orlistat, or phentermine/topiramate) for long-term weight loss in patients with a body mass index $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> and for those with a body mass index $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> who also have obesity-associated conditions, in conjunction with a comprehensive lifestyle intervention (weak).	En cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite (< 5 % de perte de poids à six mois), notamment sur le comportement alimentaire et sous réserve de l'implication du patient dans les soins, on pourra débiter un traitement par analogue du GLP1 ayant l'AMM dans l'indication de l'obésité chez les patients en situation d'obésité relevant des niveaux de recours 2 et 3*. Il pourra être prescrit d'emblée chez les patients dont l'obésité compromet leur autonomie ou entraîne une altération sévère de la fonction d'un organe, et pour lesquels les

Obésité Canada Association canadienne des médecins et chirurgiens bariatriques 2020	American Diabetes Association 2022	European Practical and Patient- Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care 2019	Ministry of Health New Zealand 2017	Ministry of Public Health, Qatar 2020	Veterans Affairs Department of Defense USA 2020	Haute Autorité de Santé et Fédération française de nutrition 2022
<p>ou orlistat). (Niveau 2a, catégorie B) - Chez les personnes atteintes de diabète de type 2 ayant un IMC <math>\geq</math> 27 kg/m<sup>2</sup>, on peut utiliser la pharmacothérapie en association avec des changements comportementaux pour la perte de poids et l'amélioration du contrôle glycémique : liraglutide 3,0 mg (niveau 1a, catégorie A), naltrexone-bupropion en association (niveau 2a, catégorie B), orlistat (niveau 2a, catégorie B). - Nous recommandons la pharmacothérapie en association avec des changements comportementaux chez les personnes atteintes de prédiabète et d'obésité (IMC <math>\geq</math> 27 kg/m<sup>2</sup>) pour retarder ou prévenir le diabète de type 2 (liraglutide 3,0 mg ou orlistat). (Niveau 2a, catégorie B)</p> <p>Choix du médicament en fonction des comorbidités : - Diabetes, prediabetes, hypertension, obstructive sleep apnea, polycystic ovary syndrome : Liraglutide 1st choice</p>				<p>modest weight loss. • Preparation for procedures such as gastric balloon or bariatric surgery, but only in the context of lifestyle change. • Support for weight loss maintenance.</p> <p>Decide on whether to start drug treatments after discussing the potential benefits and limitations with the patient [L1]: • Reasons for drug choice. • The mode of action. • Adverse effects and their management. • Monitoring requirements.</p> <p>• The potential impact on the patient's motivation: o The modified 5 A's (Ask, Advise, Assess, Assist, and Arrange) serve as an effective tool for obesity counselling. • Pregnancy avoidance in female patients. • Safety monitoring. • Duration of drug treatment. • Discontinuation of treatment.</p>		<p>changements du mode de vie sont limités (Accord d'experts).  * Niveaux 2 et 3 : IMC supérieur ou égal à 35.  Dans certaines situations médicales (cf. partie bénéfiques attendus de la perte de poids) : présence d'anomalies métaboliques avérées (telles que le diabète de type 2, la stéatopathie dysmétabolique) ou d'anomalies mécaniques (SAHOS, gonarthrose), une réduction de poids d'au moins 10 % est attendue. Dans ces situations, l'ajout d'un traitement médicamenteux à la prise en charge nutritionnelle et d'activité physique peut s'avérer nécessaire. Il peut en être de même chez des sujets dont l'obésité les expose à une incapacité motrice sévère (perte d'autonomie) ou à un risque de perte de fonction à court terme, du fait de son rôle d'amplification d'une pathologie associée, qui représente en elle-même un frein à la perte pondérale. En voici quelques exemples :</p>

Obésité Canada Association canadienne des médecins et chirurgiens bariatriques 2020	American Diabetes Association 2022	European Practical and Patient- Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care 2019	Ministry of Health New Zealand 2017	Ministry of Public Health, Qatar 2020	Veterans Affairs Department of Defense USA 2020	Haute Autorité de Santé et Fédération française de nutrition 2022
<p>(for DM Level 1, Grade A; preDM Level 2, Grade B) Naltrexone/bupropion 2nd (for DM Level 2, Grade B) Orlistat 3rd (for DM Level 2, Grade B) - Craving, depression, smoking : Naltrexone/bupropion 1st choice Liraglutide 2nd Orlistat 3rd</p>						<p>– pathologies neuro-musculaires (SEP, infirmité motrice cérébrale...); – pathologies rhumatismales; – psychoses chroniques avec forte impulsivité alimentaire malgré un traitement adapté; – fibromyalgie; – SAHOS sévère avec intolérance à la PPC; – hypertension intracrânienne « bénigne » (risque de cécité par atrophie optique); – patients greffés ayant pris du poids du fait des immunosuppresseurs.</p>
<b>Critères de suivi et d'arrêt de traitement</b>						
<p>- Nous ne suggérons pas l'utilisation d'autres médicaments, sur ordonnance ou en vente libre, que ceux qui sont approuvés pour la gestion du poids. (Niveau 4, catégorie D (consensus)) - Pour les personnes atteintes d'embonpoint ou d'obésité qui ont besoin d'une pharmacothérapie pour d'autres problèmes de santé, nous suggérons de choisir des médicaments qui ne sont pas associés à un gain pondéral. (Niveau 4, catégorie D (consensus))</p>	<p>- When choosing glucose-lowering medications for people with type 2 diabetes and overweight or obesity, consider the medication's effect on weight. B - Whenever possible, minimize medications for comorbid conditions that are associated with weight gain. E - If a patient's response to weight loss medication is effective (typically defined as 5% or more weight loss after 3 months' use), further weight loss is likely with continued use. When early response is</p>	<p>There are responders and non-responders to the anti-obesity drugs. A 5% weight loss in non-diabetic patients and &gt; 3% weight loss in diabetic patients should be achieved after 3-month treatment. If this is not the case, the anti-obesity drug should be interrupted.  The presence of obesity and the effects that treatments have on body weight, body composition and metabolic status should be taken into account in the selection of drugs used to treat</p>	<p>Evaluate the efficacy of medications after the first three months and regularly throughout the period of use, including careful monitoring for side effects (monthly for the first three months, then quarterly). If a person on a particular weight loss drug achieves a weight loss of &lt;5 percent of initial body weight, then the practitioner should discontinue the treatment.</p>	<p>Consider withdrawing drug treatment in patients who have not reached weight loss targets [L1]: • Only continue therapy beyond 3 months if the patient has lost at least 5% of their initial body weight since starting drug treatment: o However, consider less strict goals if the patient has type 2 diabetes mellitus or co-morbidities that may hinder weight loss, as rates of weight loss may be slower. o Make the decision for drug treatment continuation once agreed target outcomes are met,</p>	<p><u>Naltrexone/ bupropion</u> : Per the product information, discontinue if a 5% weight loss is not achieved by week 12, as it is unlikely that a meaningful weight loss will be achieved and sustained with continued treatment  <u>Liraglutide</u> : Per the product information, discontinue if 4% weight loss is not achieved by week 16 as it is unlikely that a meaningful weight loss will be achieved and sustained with continued treatment</p>	<p>Dans le cas particulier du liraglutide, les patients doivent être réévalués à 12 semaines à la dose de 3 mg par jour. Si ceux-ci n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids, le liraglutide doit être arrêté.</p>

Obésité Canada Association canadienne des médecins et chirurgiens bariatriques 2020	American Diabetes Association 2022	European Practical and Patient- Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care 2019	Ministry of Health New Zealand 2017	Ministry of Public Health, Qatar 2020	Veterans Affairs Department of Defense USA 2020	Haute Autorité de Santé et Fédération française de nutrition 2022
<p>- Consideration should be given to trying another obesity medication or obesity management therapy if clinically significant obesity management success has not been achieved after three months on full/maximum-tolerated dose and no other evident etiologies of the lack of success are apparent.</p> <p>- Discontinue medication and try second line OR continue medication and add second-line agent if not sufficiently successful for weight management after 3 months on therapeutic dose.</p> <p>Regulatory agencies recommend discontinuing pharmacotherapy for obesity if weight loss of <math>\geq</math> 5% has not been achieved after three months on therapeutic dose.</p>	<p>insufficient (typically &lt;5% weight loss after 3 months' use) or if there are significant safety or tolerability issues, consider discontinuation of the medication and evaluate alternative medications or treatment approaches. A</p>	<p>obesity-related comorbidities and non-obesity-related diseases occurring in a patient with obesity.</p> <p>Drugs increasing body weight and/or with negative metabolic effects should be possibly avoided or substituted. Weight loss and weight neutral medications should be preferred.</p>		<p>after discussing potential benefits and limitations with the patient.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Offer support to help maintain weight loss to patients whose drug treatment is being withdrawn: <ul style="list-style-type: none"> <li>o If patients did not reach their target weight, their self-confidence and belief in their ability to make changes may be low. Physicians prescribing weight management medication should [R-GDG]: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Have undergone accredited training in the management of patients with obesity and its associated complications.</li> <li>o Be familiar with and prescribe in accordance with the drug's Summary of Product Characteristics and relevant guidelines.</li> <li>o Work within a multi-disciplinary and multi-professional team that can assess the full extent of obesity complications and provide individualised lifestyle advice.</li> <li>o Reassess patients on at least a three-monthly basis, or more frequently, as determined by the medication prescribed or the patient's complications and comorbidities.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>		

Obésité Canada Association canadienne des médecins et chirurgiens bariatriques 2020	American Diabetes Association 2022	European Practical and Patient- Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care 2019	Ministry of Health New Zealand 2017	Ministry of Public Health, Qatar 2020	Veterans Affairs Department of Defense USA 2020	Haute Autorité de Santé et Fédération française de nutrition 2022
				<p>o Conduct and report an audit of their weight management outcomes. When drug treatment is prescribed[L1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do not discontinue pharmacological treatment for complications and comorbidities, unless included in weight management plan.</li> <li>• Monitor the effect of drug treatment and reinforce lifestyle advice through regular reviews.</li> </ul>		
<b>Durée de traitement à privilégier</b>						
<p>Obesity medications are intended as part of a long-term treatment strategy. Clinical trials for obesity pharmacotherapy consistently demonstrate regain of weight when active treatment is stopped.</p>	<p>FDA approved for long-term use (&gt;12 weeks) in adult patients with BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup> with one or more obesity associated comorbid condition (e.g., type 2 diabetes, hypertension, and/or dyslipidemia) who are motivated to lose weight.</p>		<p>Orlistat is approved for long-term use in New Zealand.</p> <p>Consider orlistat beyond three months only if the person has lost at least 5 percent of their initial body weight since starting drug therapy (noting that the rate of weight loss may be slower in people with diabetes).</p>	<p>Obesity is a chronic condition requiring long-term management. The duration of drug treatment for obesity is likely to vary based on many factors including degree of adiposity, weight loss achieved, weight loss maintenance, and obesity complications. Therefore, the duration of medication usage, weight loss and maintenance targets should be discussed with patients and an individualized plan implemented.</p>	<p>Given the lack of additional data on long-term treatment in a large patient population, as well as the unknown long-term benefits and harms of intermittent short-term weight loss with this class of agents, the Work Group determined there was insufficient evidence to make a recommendation regarding the use of these medications for long-term or intermittent use.</p>	

Obésité Canada Association canadienne des médecins et chirurgiens bariatriques 2020	American Diabetes Association 2022	European Practical and Patient- Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care 2019	Ministry of Health New Zealand 2017	Ministry of Public Health, Qatar 2020	Veterans Affairs Department of Defense USA 2020	Haute Autorité de Santé et Fédération française de nutrition 2022
<b>Contre-indications absolues et relatives</b>						
<p>The use of obesity pharmacotherapy is not recommended in pregnant or breastfeeding women, or in women who are trying to conceive. There is no data available to inform on the timing of the discontinuation of obesity pharmacotherapy prior to conception.</p> <p><u>Orlistat</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholestasis</li> <li>• Chronic malabsorption syndrome<sup>16</sup></li> <li>• Pregnancy</li> </ul> <p><u>Liraglutide</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Past history of pancreatitis</li> <li>• Personal or family history of medullary thyroid cancer</li> <li>• Personal history of MEN2 syndrome</li> <li>• Pregnancy</li> </ul> <p><u>Naltrexone/Bupropion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uncontrolled hypertension</li> <li>• Any opioid use</li> <li>• History of, or risk factors for, seizure</li> <li>• Abrupt discontinuation of alcohol</li> <li>• Concomitant administration of monoamine oxidase inhibitors (MAOI)</li> <li>• Severe hepatic</li> </ul>	<p>These medications are contraindicated in women who are pregnant or actively trying to conceive and not recommended for use in women who are nursing. Women of reproductive potential should receive counseling regarding the use of reliable methods of contraception. Of note, while weight loss medications are often used in patients with type 1 diabetes, clinical trial data in this population are limited.</p> <p><u>Naltrexone/bupropion</u> :</p> <p>Contraindicated in patients with uncontrolled hypertension and/or seizure disorders ———</p> <p>Contraindicated for use with chronic opioid therapy</p>	<p>Weight loss drugs should not be used in pregnancy, lactation and childhood.</p>		<p>Pregnancy</p>	<p><u>Naltrexone/Bupropion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Opioid use (agonists or partial agonists)</li> <li>•Pregnancy</li> <li>•Uncontrolled hypertension</li> <li>•Seizure disorder</li> <li>•Bulimia or anorexia nervosa</li> <li>•Abrupt discontinuation of alcohol</li> <li>•Acute opioid withdrawal</li> <li>•Concomitant MAOI use or initiation in patients receiving linezolid or IV methylene blue</li> </ul> <p><u>Orlistat</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pregnancy</li> <li>•Chronic malabsorption syndrome</li> <li>•Cholestasis</li> </ul> <p><u>Liraglutide</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pregnancy</li> <li>•Personal or family history of medullary thyroid carcinoma (U.S. Boxed Warning) or MEN2</li> </ul>	

<b>Obésité Canada Association canadienne des médecins et chirurgiens bariatriques 2020</b>	<b>American Diabetes Association 2022</b>	<b>European Practical and Patient- Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care 2019</b>	<b>Ministry of Health New Zealand 2017</b>	<b>Ministry of Public Health, Qatar 2020</b>	<b>Veterans Affairs Department of Defense USA 2020</b>	<b>Haute Autorité de Santé et Fédération française de nutrition 2022</b>
impairment <ul style="list-style-type: none"> <li>• End-stage renal failure</li> <li>• Pregnancy</li> </ul>						

**Tableau E-2 Résultats des extractions pour les guides de pratique clinique retenus pour la pharmacothérapie de l'obésité chez l'enfant**

Ministry of Public Health, Qatar 2020	Endocrine Society, USA et Europe 2017	Korean Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2019
<b>Médicaments d'intérêt inclus dans la ligne directrice</b>		
Orlistat	Orlistat Liraglutide (non approuvé en pédiatrie car manque de données)	Orlistat Liraglutide (non approuvé en pédiatrie)
<b>Indication de la médication et critères d'amorce</b>		
<p>Pharmacotherapy is reserved for severely obese children or obese children with other risk factors. It is not generally recommended for:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Children &lt;12 years of age [L1, RGC].</li> <li>• Children and adolescents &lt;16 years of age who are overweight but not obese [L1, RGB].</li> </ul> <p>Drug treatments may be prescribed after discussing potential benefits and limitations (including side effects) with the patient and their parents or caregivers [L1]. Patients and their parents or caregivers must be informed that drugs cannot cure obesity but can only induce remission of obesity [R-GDG]. The use of weight loss medications in children with obesity is limited:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orlistat (120 mg 3 times per day): <ul style="list-style-type: none"> <li>o Is approved for weight loss in children &gt;12 years [L1, RGA].</li> <li>o May be prescribed only in cases of physical comorbidities (such as orthopaedic problems or sleep apnoea) or severe psychological comorbidities.</li> <li>o Treatment should be started in a specialist paediatric MDT setting.</li> <li>o If prescribed, a 6–12 month trial, with close monitoring, is recommended.</li> <li>o Side effects may be not tolerated by many children.</li> <li>o Before Orlistat is prescribed, blood levels of lipid soluble vitamins should be monitored [R-GDG].</li> </ul> </li> </ul>	<p>The use of weight loss medications during childhood and adolescence should be restricted to clinical trials.</p> <p>We suggest pharmacotherapy for children or adolescents with obesity only after a formal program of intensive lifestyle modification has failed to limit weight gain or to ameliorate comorbidities (2, Θ000).</p> <p>We recommend against using obesity medications in children and adolescents &lt;16 years of age who are overweight but not obese, except in the context of clinical trials. (1, Θ000)</p> <p>We suggest that Food and Drug Administration (FDA)–approved pharmacotherapy for obesity be administered only with a concomitant lifestyle modification program of the highest intensity available and only by clinicians who are experienced in the use of anti-obesity agents and are aware of the potential for adverse reactions (2, Θ000).</p> <p>The suggestion to minimize the use of pharmacotherapy in children and adolescents reflects the limited efficacy and small number of long-term pediatric trials for existing agents, along with the imperative to manage pediatric obesity as a serious chronic condition in which long-term success overrides short-term gains.</p> <p>Orlistat : This drug is FDA approved for treatment of obesity in adolescents ≥12 y old.</p>	<p>We recommend that pharmacologic treatment is not used as a primary treatment nor sole therapy mode in pediatric obesity. (strength of evidence, I; grade of recommendation, A)</p> <p>Orlistat is the only drug that the FDA has approved for childhood obesity over the age of 12 years, but it is not recommended to use as a primary nor single therapy. Data on the single drug use of orlistat without behavioral therapy are not available. In case of concerns on side effects, only behavioral therapy is recommended, instead of adding drugs.</p> <p>It is not recommended to use liraglutide for childhood obesity treatment.</p>
<b>Critères de suivi et d'arrêt de traitement</b>		
<p>Physicians prescribing weight management medication should be [R-GDG]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Physician with training in obesity medicine or gastroenterologist with expertise in nutrition.</li> <li>• Be familiar with and prescribe in accordance with the drug's Summary of Product Characteristics and relevant guidelines.</li> <li>• Work within MTD that is able to assess the full extent of obesity comorbidities and provide individualised lifestyle advice<sup>4</sup>.</li> <li>• Reassess patients on at least a three-monthly basis, or more</li> </ul>	Non spécifié	<p>We recommend that the response and adverse reaction to pharmacologic treatment be monitored closely. The decision to continue or discontinue should be made by accounting for the monitoring result. (strength of evidence, V; grade of recommendation, A, based on committee voting)</p>

Ministry of Public Health, Qatar 2020	Endocrine Society, USA et Europe 2017	Korean Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2019
<p>frequently, as determined by the medication prescribed or the patient's comorbidities.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conduct and report an audit of their weight management outcomes.</li> </ul> <p>When drug treatment is prescribed [L1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do not discontinue pharmacological treatment for comorbidities.</li> <li>Monitor the effect of drug treatment and reinforce lifestyle advice through regular reviews.</li> </ul>		
<b>Durée de traitement à privilégier</b>		
<p>Discontinue medication in patients who have not reached weight loss targets [L1, RGB]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt;4% BMI/BMI Z-score reduction after taking medication for 12 weeks at the medication's full dosage.</li> </ul>	<p>We suggest that clinicians should discontinue medication and reevaluate the patient if the patient does not have a &gt;4% BMI/BMI z score reduction after taking antiobesity medication for 12 weeks at the medication's full dosage. (2, ⊖○○○)</p>	Non spécifié
<b>Contre-indications absolues et relatives</b>		
<p>12 ans et moins 16 ans et moins si en surpoids mais non obèse</p>	<p>Physicians should be discouraged from prescribing weight loss medications off-label to those, 16 years old because of: 1) the lack of FDA approval for use; 2) the limited number of well-controlled safety and efficacy studies in obese children and adolescents, 3) the limited efficacy demonstrated in adults for most agents, and 4) the need to weigh the relative risk of drug-induced adverse events in children and adolescents against a medication's long-term theoretical potential for reducing obesity-related morbidity and mortality.</p> <p>Orlistat : This drug is contraindicated in chronic malabsorption syndromes and cholestasis.</p>	Non spécifié

# Classification des niveaux de preuve et des forces de recommandation des guides de pratique clinique

## Obésité Canada - Association canadienne des médecins et chirurgiens bariatriques 2020

### Encadré no 3 : Barèmes de classification<sup>77</sup>

#### Niveau de preuve

- Niveau 1a : Données probantes tirées de méta-analyses d'essais randomisés et contrôlés (ERC)
- Niveau 1 b : Données probantes tirées d'au moins 1 ERC
- Niveau 2a : Données probantes tirées d'au moins 1 étude contrôlée non randomisée
- Niveau 3 : Données probantes tirées d'études descriptives non expérimentales (p. ex., études de comparaison, de corrélation et cas-témoins)
- Niveau 4 : Données probantes tirées de rapports de comités d'experts et/ou de l'opinion/expérience clinique d'autorités respectées

#### Force des recommandations

- Catégorie A : Reposent directement sur des données probantes de niveau 1
- Catégorie B : Reposent directement sur des données probantes de niveau 2 ou l'extrapolation de données probantes de niveau 1
- Catégorie C : Reposent directement sur des données probantes de niveau 3 ou l'extrapolation de données probantes de niveau 1 ou 2
- Catégorie D : Reposent directement sur des données probantes de niveau 4 ou l'extrapolation de données probantes de niveau 1, 2 ou 3

Adapté avec l'autorisation de BMJ Publishing Group Limited. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, et coll. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999; 170:348-51.

### Tableau 3 : Définitions des verbes d'action utilisés dans ces recommandations<sup>82-84</sup>

Niveau	Termes suggérés
Niveau 1, recommandation de catégorie A	Verbe « devoir »
Niveau 2, recommandation de catégorie B	Verbe « pouvoir »
Niveau 3, recommandation de catégorie C	Verbe « recommander »
Niveau 4, recommandation de catégorie D et consensus	Verbe « suggérer »

## American Diabetes Association 2022

ADA evidence-grading system for "Standards of Medical Care in Diabetes"

Level of evidence	Description
A	Clear evidence from well-conducted, generalizable randomized controlled trials that are adequately powered.
	• Evidence from a well-conducted multicenter trial
	• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
	Compelling nonexperimental evidence, i.e., "all or none" rule developed by the Centre for Evidence-Based Medicine
	Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including
	• Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions
	• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies
	• Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry
	• Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies
	Supportive evidence from a well-conducted case-control study
C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies
	• Evidence from randomized clinical trials with one or more major or three or more minor methodological flaws
	• Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls)
	• Evidence from case series or case reports
	Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation
E	Expert consensus or clinical experience

**Tiré de :** American Diabetes Association; Introduction: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. Diabetes Care 2022;45 (Suppl 1): S1–S2.

## Ministry of Public Health, Qatar 2020

- **Level 1 (L1):**
    - Meta-analyses.
    - Randomised controlled trials with meta-analysis.
    - Randomised controlled trials.
    - Systematic reviews.
  - **Level 2 (L2):**
    - Observational studies, examples include:
      - Cohort studies with statistical adjustment for potential confounders.
      - Cohort studies without adjustment.
      - Case series with historical or literature controls.
      - Uncontrolled case series.
    - Statements in published articles or textbooks.
  - **Level 3 (L3):**
    - Expert opinion.
    - Unpublished data, examples include:
      - Large database analyses.
      - Written protocols or outcomes reports from large practices.
- **Recommendation Grade A (RGA):** Evidence demonstrates at least moderate certainty of at least moderate net benefit.
  - **Recommendation Grade B (RGB):** Evidence is insufficient, conflicting, or poor and demonstrates an incomplete assessment of net benefit vs harm; additional research is recommended.
  - **Recommendation Grade C (RGC):** Evidence demonstrates potential harm that outweighs benefit; additional research is recommended.
  - **Recommendation of the GDG (R-GDG):** Recommended best practice based on the clinical experience of the Guideline Development Group members.

## Endocrine Society, 2017

The Task Force also consistent language and graphical descriptions of both the strength of a recommendation and the quality of evidence. In terms of the strength of a recommendation, strong recommendations use the phrase “we recommend” and the number 1, and weak recommendations use the phrase “we suggest” and the number 2.

Cross-filled circles indicate the quality of the evidence, such that ⊖○○○ denotes very low quality evidence; ⊖⊖○○, low quality; ⊖⊖⊖○, moderate quality; and ⊖⊖⊖⊖, high quality.

## Korean Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2019

**Table 1.** The strength of evidence and the grade of recommendation in support of the recommendations formulated and established in the KSPGHAN clinical practice guideline on the diagnosis and treatment of pediatric obesity<sup>5)</sup>

Strength of evidence	Grade of recommendation		
I	Grade A	Strong evidence from one or more systematic review(s) of well-designed RCTs	Highly recommended
II	Grade B	Strong evidence from one or more properly designed RCT(s) of appropriate size	Recommended
III	Grade C	Evidence from well-designed clinical trials without randomization, comparative study in a single group, cohort study, time series study or matched case-control studies	Recommended
IV	Grade D	Evidence from well-designed clinical trials, nonexperimental studies from one or more center or research group	The consensus route would have to be adopted
V	Grade D	Opinion of respected authorities, clinical evidence, descriptive studies, or reports of experts committees	The consensus route would have to be adopted

KSPGHAN, Korean Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition; RCT, randomized controlled trial.

## Résultats des extractions de revues systématiques

**Tableau E-3 Caractéristiques de la revue systématique retenue chez l'adulte**

Caractéristiques	
First author, year	Shi <i>et al.</i> , 2022
Author country	China
Objective	To assess the weight-lowering effects and safety of drugs, provided in addition to lifestyle modification, for the management of bodyweight in adults with overweight and obesity.
Search period	inception to March 23, 2021
Bibliographic databases	PubMed, Embase (using the OVID platform), and the Cochrane Library (CENTRAL)
Type and number of studies included	Orlistat : 57 RCTs Liraglutide : 18 RCTs Naltrexone/Bupropion : 6 RCTs Semaglutide : 5 RCTs
Total number of participants	Orlistat : 16 964 Liraglutide : 6 321 Naltrexone/Bupropion : 9 949 Semaglutide : 4 421
Characteristics of participants	The median age was 47 (range: 24,0 to 63,1, IQR 43,0 to 53,6) years, the median female proportion was 75% (IQR 54–89), median baseline BMI was 35,3 (range: 26,8-43,1, IQR 33,1–36,8) kg/m <sup>2</sup> Median proportion of diabetics: 0 % (range: 0-100, IQR 0-85) Other weight-related complications (median): polycystic ovary syndrome 9 %, Metabolic syndrome 2,8 %, obstructive sleep apnea 1,4 %, non-alcoholic fatty liver disease 2,1 %, dyslipidemia 4,9 %, hypertension 2,8 %. Studies from Europe 41 %, studies from North America 34 %
Duration of follow-up	Median length of follow-up was 24 (range: 12-104, IQR 24–52) weeks
Interventions	Orlistat, naltrexone–bupropion, GLP-1 (liraglutide, semaglutide from post-hoc analysis)
Comparators	Lifestyle modification alone or intensive behavior therapy with or without placebo or an alternative active drug

<b>Caractéristiques</b>	
Study inclusion and exclusion criteria	<p>Eligible RCTs enrolled adults with overweight or obesity regardless of the comorbidity of the weight-related complications. These RCTs compared lifestyle modification and a candidate weight-lowering drug with lifestyle modification alone with or without placebo or an alternative active drug; reported absolute or percentage weight change from baseline or pretreatment and post-treatment absolute bodyweight or any type of quality-of-life score; and had a treatment duration of 12 weeks or more (chosen as the shortest duration in which the drugs are most likely to result in important weight reduction) with no limit set on maximum duration.</p> <p>We excluded trials for these reasons: with a crossover design; investigating any type of drug combination except for one-pill combinations (ie, phentermine–topiramate and bupropion–naltrexone); systematically recruiting individuals with psychological conditions, such as schizophrenia, depression, and eating disorders; including pregnant participants or those with a normal bodyweight; and trials published in a language other than English.</p>
Type of participants	Adults with overweight and obesity regardless of the comorbidity of the weight-related complications.
Clinical outcomes	<p>The guideline panel judged the following outcomes as crucial:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-percentage bodyweight change from baseline to end of follow-up,</li> <li>-proportion of participants reducing their bodyweight by 5% or more,</li> <li>-proportion of participants reporting adverse events leading to treatment discontinuation,</li> <li>-weight regain after treatment discontinuation,</li> <li>-change in quality-of-life score.</li> </ul> <p>The panel judged the following outcomes as important but not crucial:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-total number of gastrointestinal events was defined as the sum of the gastrointestinal events involving nausea, diarrhea, vomiting, constipation, dyspepsia, abdominal pain, oily stools (or fatty stools), flatulence, fecal incontinence, gastroesophageal reflux disease.</li> <li>-number of severe gastrointestinal events were defined as the study-reported severe gastrointestinal events and using the FDA's criteria: <a href="https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event">https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event</a></li> <li>-change in body image score,</li> <li>-change in depression,</li> <li>-anxiety symptom scores.</li> </ul> <p>They judged the following outcomes of less importance:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-change in absolute bodyweight from baseline to end of follow-up,</li> <li>-change in glycated haemoglobin (HbA1c),</li> <li>-LDL cholesterol,</li> <li>-systolic blood pressure.</li> </ul> <p>As recommended by a peer reviewer, we added an exploratory outcome regarding the proportion of participants reducing their bodyweight by 10% or more.</p>

<b>Caractéristiques</b>	
Type of data analysis	<p>Odds ratios for individual-based binary outcomes, such as the proportion of people reducing their bodyweight by 5% or more; incidence rate ratios for event-based binary outcomes, such as gastrointestinal events in which people can have more than one event; mean differences for changes in percentage and absolute bodyweight; and standardised mean differences using Hedges' method for changes in quality-of-life score, body image, and depression and anxiety symptom scores. When authors of these RCTs did not report the absolute or percentage bodyweight change, we estimated this from the reported data.</p> <p>Network meta-analysis was performed with the frequentist model with a graph-theoretical method by R package netmeta. The estimator was based on weighted least-square regression with the Moore– Penrose pseudoinverse method. The DerSimonian–Laird random-effects model was used to estimate the variance in heterogeneity between studies.</p> <p>We performed prespecified subgroup analyses for the following baseline variables: obesity severity category (overweight vs mild obesity vs moderate-to-severe obesity), with a predefined hypothesis of larger relative effect in the moderate-to-severe obesity group; and diabetes status (with diabetes vs without diabetes), with a predefined hypothesis of larger effect in the diabetes group (appendix p 20). We assessed the credibility of subgroup effects with the ICEMAN tool.</p> <p>Because results suggested semaglutide might have a larger effect than other GLP-1 receptor agonists, we conducted a post-hoc analysis using each GLP-1 receptor agonist as a separate node in the analysis. Forest plots and league tables of the relative treatment effects were used to visualise comparisons of network estimations. Interventions were ranked according to P score with the interpretation of the mean extent of certainty that one treatment was better than another.</p>
Sensitivity analysis	<p>Multiple sensitivity analyses were carried out to assess the robustness of the final results, including:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Duplication of all outcomes by the Bayesian method. We used the random-effect model and set the weakly half normal prior distribution for the heterogeneity estimates (Dias et al., 2013). We set the weakly normal prior distribution for treatment effect and intercept. We iterated the model and generated posterior samples using the Markov chain Monte Carlo method with four chains. The model was optimized with an initial burn-in of at least 5000 iterations and generated a posterior distribution with at least 20000 iterations. The convergence of the model was checked using the Brooks-Gelman-Rubin method with the upper limit closing to 1. We ranked the interventions by their posterior probability and calculated the surface under the cumulative ranking (SUCRA) curve values.</li> <li>2) Exclusion of studies that did not report percent body weight change from baseline.</li> <li>3) Exclusion of studies with fewer than 100 patients.</li> <li>4) Exclusion of studies with treatment duration &lt;24 weeks.</li> <li>5) Exclusion of studies evaluated as having a high risk of bias.</li> <li>6) Exclusion of unblinded studies.</li> <li>7) Using the fixed-effect model for sparse network analysis.</li> </ol>
Publication bias assessments	<p>Comparison-adjusted funnel plots were used to explore publication bias for all direct comparisons with treatments ordered by P-scores. Egger's regression test and Begg's rank test were used to assess asymmetry. In addition to the traditional funnel plot, Egger's regression, and Begg's rank method, we also used a new method that relaxes distributional and asymptotic assumptions.</p>
Conflict of interest	<p>SL received grants from the Sichuan Science and Technology Program (grant numbers 2019YFS0305 and 2019YFH0150). All other authors declare no competing interests.</p>
Financial support	<p>Funding 1.3.5 Project for Disciplines of Excellence, West China Hospital, Sichuan University.</p>

Caractéristiques	
General conclusions	GLP-1 receptor agonists proved among the best for weight-lowering effects in adults with overweight and obesity as an adjunct to lifestyle modification. Semaglutide, in a post-hoc analysis, showed appreciably greater weight loss than the other investigated drugs. Phentermine–topiramate and naltrexone–bupropion result in the most adverse events. The moderate or high certainty evidence for most comparisons mandates the confident application of these findings as guides for clinical practice.
Methodology limits of the systematic review	Limitations of our review include the absence of individual patient data pooling, which particularly reduced the precision of synthesis for subgroup effects. Although the variance of missing percentage weight change from baseline was estimated in some of the included trials, thus introducing uncertainty in the confidence intervals, sensitivity analyses confirmed the robustness of using these estimated values. Studies varied in population characteristics and duration of follow-up. However, our sensitivity analyses showed no important differences in results across follow-up durations, baseline BMI, and comorbid diabetes

**Tableau E-4 Caractéristiques des revues systématiques retenues chez l'enfant**

Caractéristiques		
Auteur, année	Ryan <i>et al.</i> , 2021	Selvendran <i>et al.</i> , 2018
Pays	Ireland	UK
Objectif	<p>To determine the weight, body mass index (BMI), cardiometabolic, and gastrointestinal effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in children with obesity.</p> <p>The present systematic review and meta-analysis aimed to assess whether GLP-1RAs reduce weight or body mass index (BMI) and improve cardiometabolic profile, defined here as improvement in glycated hemoglobin A1c (HbA1c), lipid profile, or blood pressure in children with obesity when compared with placebo or no intervention in a randomized controlled trial (RCT). As a secondary aim, we sought to determine if GLP-1RAs are associated with increased gastrointestinal side effects, pancreatitis, and altered liver function in the same population.</p>	<p>The present systematic review and meta-analysis aims to be the first study to comprehensively summarise and quantify the comparative efficacy of body mass index (BMI)-reducing treatment options in the young population with obesity.</p> <p>To help clinicians determine suitable courses of treatment in this cohort in order to more successfully achieve weight loss and, subsequently, improve associated comorbidities—an important issue in the ever-growing epidemic.</p>
Période à l'étude	From 01/01/1994-01/01/2021	Inception to May 2016
Bases de données	Web of Science, PubMed/MEDLINE, and Scopus databases	MEDLINE and EMBASE databases
Devis et nombre d'étude incluses	<p>Orlistat : 0 RCTs</p> <p>Liraglutide : 6 RCTs</p> <p>Naltrexone/Bupropion : 0 RCTs</p> <p>Semaglutide : 0 RCTs</p>	<p>Orlistat : 3 RCTs</p> <p>Liraglutide : 0 RCTs</p> <p>Naltrexone/Bupropion : 0 RCTs</p> <p>Semaglutide : 0 RCTs</p>

Caractéristiques		
Nombre de participants	Orlistat : 0 Liraglutide : 493 Naltrexone/Bupropion : 0 Semaglutide : 0	Orlistat : 608 Liraglutide : 0 Naltrexone/Bupropion : 0 Semaglutide : 0
Caractéristiques des participants	The mean ( $\pm$ SD) age across all included participants was 14.15 ( $\pm$ 2.16) years, with a slight female (53.3%) majority. Mean weights of participants at baseline ranged from 71.5 kg to 124 kg, with BMI ranging from 33.9 to 43 kg/m <sup>2</sup> and BMI z score from 2.9 to 3.9. Although all studies included children with obesity or severe obesity, only 3 of the studies exclusively included participants with T2D or prediabetes, although diagnosis of T2D was not an exclusion criterion for the remainder of studies.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 608 total patients</li> <li>• Mean age 12.5–15.8 years</li> <li>• Baseline mean BMI 31.2–41.7 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
Durée du suivi	The majority of the studies were [...] short in duration, ranging from 5 to 26 weeks	Study duration varied between 3 and 12 months. Two studies were longer than 6 months.
Interventions	GLP-1RA (eg, exenatide, lixisenatide, dulaglutide, and liraglutide)	Four interventions were included: lifestyle modifications, pharmacological therapies, endoscopic treatments and bariatric surgery. There was no restriction on who delivered the interventions, e.g. specialist doctors or teachers. The interventions could be community-, school- or clinic-based.
Posologie	In the other 6 trials, which applied liraglutide, 1 commenced at 0.3 mg daily and escalated gradually up to 1.8 mg, 1 commenced at 0.3 mg daily and escalated up to 3 mg, 1 commenced at 0.6 mg daily and escalated up to 1.2 mg, 1 commenced at 0.6 mg and escalated to 1.8 mg, and 2 commenced at 0.6 mg daily and escalated up to 3 mg.  Although 82.4% and 92.9% of liraglutide treated participants reached the maximum daily dosage in Kelly et al and Mastrandrea et al, respectively, just 55.6% of participants reached the maximum dose of 1.8 mg in Tamborlane et al because of the dosing guidelines.	All orlistat doses 120 mg, 3 times a day
Comparateurs	All studies reported the use of a volume-matched placebo injection pen, and 3 of the included studies explicitly reported the application of concurrent lifestyle interventions for both the intervention and placebo groups.	Placebo

<b>Caractéristiques</b>		
Critères d'inclusion et d'exclusion	<p>GLP-1RA (eg, exenatide, lixisenatide, dulaglutide, and liraglutide) or DPP-4I (eg, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, and linagliptin) in male and/or female children and adolescents age &lt;18 years at time of randomization with obesity (mean age-adapted BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup>), with or without a diagnosis of type 2 diabetes (T2D). However, as no trials examining the use of DPP-4Is were uncovered, they will not be further discussed in this review. Only RCTs were included in the ultimate quantitative meta-analysis.</p> <p>Studies including participants with type 1 diabetes, obesity associated genetic disorders (eg, Prader-Willi syndrome), hypothyroidism, or any history of an eating disorder were excluded from the present systematic review and metaanalysis.</p>	<p>Studies were selected according to the following pre-defined eligibility criteria. Type of participant: We define young people as those aged 21 years or younger. Thus, included study participants were aged 21 years or younger with a BMI of 25 kg/m<sup>2</sup> or higher. Studies with pregnant females, neonates and patients with obesity-related genetic syndromes (e.g. Prader Willi syndrome) were excluded. Type of intervention: Four interventions were included: lifestyle modifications, pharmacological therapies, endoscopic treatments and bariatric surgery. There was no restriction on who delivered the interventions, e.g. specialist doctors or teachers. The interventions could be community-, school- or clinic-based. Type of comparison: The highest level of available evidence was used in each group. Lifestyle and drug studies were all randomized control trials and had controls which had either no intervention, placebos or minimal interventions such as a single information session. Only a single randomised control trial (RCT) was retrieved assessing surgical management, so nonrandomized studies were included for this sub-analysis. Type of outcome measure: Studies included one or more of the following outcomes: weight (kg), BMI (kg/m<sup>2</sup>), BMI standard deviation score (BMI-SDS or BMI-Z score), waist circumference (cm), fat mass (kg) or waist to hip ratio. These could either be reported as a primary or secondary outcome of the study.</p> <p>Review articles and studies with insufficient data for meta-analysis were excluded. No limits were applied for language.</p>
Catégorie de participants	<p>male and/or female children and adolescents age &lt;18 years at time of randomization with obesity (mean age-adapted BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup>), with or without a diagnosis of type 2 diabetes (T2D).</p>	<p>We define young people as those aged 21 years or younger. Thus, included study participants were aged 21 years or younger with a BMI of 25 kg/m<sup>2</sup> or higher. Studies with pregnant females, neonates and patients with obesity-related genetic syndromes (e.g. Prader Willi syndrome) were excluded.</p> <p>In the included studies, mean age ranged from 4.8 to 19 years.</p>
Paramètres cliniques à l'étude	<p>The primary outcomes for quantitative meta-analysis were cardiometabolic in nature, including reductions in body weight/BMI/z score, HbA1c, fasting plasma glucose, lipid profile (triglycerides, total cholesterol, low-density cholesterol [LDL-C]), and blood pressure attributable to the intervention. Secondary outcomes of interest related to rates of gastrointestinal-related treatment-emergent adverse events (TEAEs), such as nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, and elevated pancreatic enzymes.</p>	<p>Studies included one or more of the following outcomes: weight (kg), BMI (kg/m<sup>2</sup>), BMI standard deviation score (BMI-SDS or BMI-Z score), waist circumference (cm), fat mass (kg) or waist to hip ratio. These could either be reported as a primary or secondary outcome of the study.</p>

Caractéristiques		
Analyse statistique	The generic inverse variance mean difference (MD) or risk ratios (RR) with 95% CIs representing the effect of GLP-1RAs on outcomes of interest at the longest follow-up point were produced using a random-effects DerSimonian and Laird model. This method incorporates adjustment for heterogeneity of intervention effects between the studies included and was applied given the potentially high degree of heterogeneity across pediatric study populations. Subgroup analyses exploring the effect of specific medication on the weight and BMI z score reducing capacity and TEAE rates of the interventions were also performed. Heterogeneity among results was evaluated using the Cochran Q test and the I <sup>2</sup> test. RevMan v 5.4 (Review Manager; The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) was used to conduct all statistical analyses.	Any missing standard deviations were derived from other metrics provided, using standard formula found in the Cochrane handbook. The chi-squared test was completed to establish the degree of heterogeneity. Statistical analyses were performed using the Metafor package in R.
Analyses de sensibilité	Although not specified in the registered protocol a priori, it was deemed appropriate to conduct a sensitivity analysis exploring the effect of concurrent lifestyle interventions on the therapeutic effect of the medications given the presence of such adjuncts in several of the trials.	S.O.
Biais de publication	The overall study risk of bias assessment was used to provide context when discussing the relevant primary and secondary outcomes. Finally, funnel plots were generated and visually assessed, and Egger tests were conducted to explore any potential publication bias.	Publication bias was assessed using funnel plots
Conflit d'intérêts	Gratitude to Dr Paula Hale, Senior Medical Director of Novo Nordisk Inc, for provision of several data points of relevance to this meta-analysis.	The authors declare that they have no conflicts of interest.
Support financier	Not mentioned	Mr. Nicholas Penney is funded by the Diabetes Research and Wellness Foundation through the Sutherland-Earl Clinical Research Fellowship 2015.
Conclusions générales	<p>Ultimately, we found that GLP-1RAs confer a modest but clear blood pressure, HbA1c, and weight reducing effect, the latter of which is complimented by concurrent lifestyle intervention, with relatively minor, predominantly GI, side effects.</p> <p>As per the National Institute for Health and Care Excellence guidelines, obesity prevention and lifestyle weight management interventions, including instructive exercise and nutritional education, promotion of healthy options, and behavioral counseling, represent the mainstay of obesity management in children.</p> <p>Although there were no notable effects on total cholesterol, LDL-C, or triglycerides, these outcomes were generally within normal ranges or at the upper end of normal at baseline, suggesting that there was little scope for reduction.</p> <p>Nevertheless, we did note a significant reduction in systolic blood pressure, which may be of clinical importance when considered in the context of life-long hypertension in children with additional cardiovascular risk factors.</p>	<p>This study investigated the comparative efficacy of BMI reducing treatment options for obesity in the young population. It illustrates that as a single intervention, bariatric surgery is the most effective treatment for BMI reduction in the short and long terms. Furthermore, LSG and RYGB caused a statically significant reduction in BMI compared to LAGB at 12 months.</p> <p>Assessment of lifestyle interventions revealed that a combined approach of behaviour, exercise and dietary treatments resulted in a statistically significant greater BMI reduction compared to a solitary lifestyle intervention. Moreover, both lifestyle modifications and pharmacological therapies have similar impacts on BMI change in the short and medium terms.</p> <p>However, it is imperative that more studies investigate the weight reducing effects of orlistat in young adults to conclusively determine whether it should be preferred to other available treatment options.</p>

<b>Caractéristiques</b>		
	Together, these data suggest that GLP-1RAs are generally safe to use in children who will be monitored for local and systemic symptoms, as well as GI side effects.	
Limites méthodologiques de la revue systématique	<p>In general, the studies included in this review were deemed to be at a low risk of performance, detection, and reporting bias; although several were represented as unclear and 2 studies were deemed at high risk of performance bias, owing to their open-label designs. Just 3 of the 9 studies reported specific random sequence generation and allocation concealment methods. Concerning attrition rates placed 5 out of the 9 studies at a significant risk of bias. Several studies were classed as unclear or high risk of bias due to their modest participant size or short intervention duration. Because of the relatively low number of studies included in the present meta-analysis, it was not possible to perform the Egger test for the synthesized data; however visual inspection of funnel plots resulted in low concern for publication bias.</p> <p>The study is limited by the relatively low number of trials uncovered, as well as the fact that 1 study contributed approximately one-half of the participants for the meta-analysis. In addition, more than one-half of the included trials were of a short duration (ie, &lt;3 months), which may ultimately underestimate the potential effect size of such therapies. Moreover, the relatively large proportion of participants with concomitant T2D may have introduced a degree of heterogeneity in the estimated weight-reducing efficacy, although this was not detected in subgroup analysis. Similarly, the diversity of dosage regimens and the variability in their implementation success may represent a further source of heterogeneity that must be considered. Although no publication bias could be detected, a number of the studies exceeded the predefined acceptable attrition rate and therefore represented a high risk of bias. Nevertheless, confidence in the primary outcome can be gained from the homogeneity displayed within the meta-analyses.</p>	<p>Another limitation includes the use of BMI to measure weight change in a paediatric population. BMI can be inaccurate, as the calculation does not distinguish between lean and fat mass. Moreover, variation in age, sex and maturation results in a large range of normal BMI scores in the paediatric population. BMI-Z score would be a better measure of weight change as it considers age and gender. However, studies most commonly reported BMI, and therefore, it was the used metric for this analysis.</p> <p>Lack of studies with large sample sizes is a problem when evaluating the efficacy of orlistat and endoscopic treatment. It is important that more studies are carried out to further assess their impact on weight loss.</p>

**Tableau E-5 Efficacité du traitement contre l'obésité chez les adultes rapportée dans la revue systématique retenue**

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques intervention et comparateur	Paramètres de résultat	Résultats rapportés par les auteurs						
						Intervention	Effet relatif	Effet absolu anticipé du comparateur (nombre d'événements pour 1000 sujets)	IC 95 %	Valeur de p	Interprétation	Évaluation de l'hétérogénéité (statistique Q, degré de liberté, p-value)
Shi <i>et al.</i> , 2022 Chine (Jusqu'au 23 mars 2021)	ECRA Orlistat: 65 ECRA Liraglutide: 18 ECRA Naltrexone-Bupropion: 7 ECRA  Sémaglutide: 5 ECRA	Adultes avec une obésité (médiane IMC : 35,3 (33,1–36,8) kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids	Orlistat : 16 964 Liraglutide : 6 321 Naltrexone-Bupropion : 9 949  Sémaglutide : 4 421	Intervention : Orlistat, Liraglutide, Naltrexone/Bupropion, ou Sémaglutide  Comparateur : Modification des habitudes de vie avec ou sans placebo  Durée de traitement : 12 semaines (correspondant à la durée la plus courte durant laquelle les médicaments sont susceptibles d'entraîner une perte de poids importante  Durée du suivi: médiane:26 (24 à 52) semaines	Réduction du poids (%)	Orlistat	DM : -3,16	n.d.	-3,53 à -2,78	n.d.	↓ significative	1594,11 58 p <0.0001
						Liraglutide (post hoc)	DM : -4,68		-5,30 à -4,06	n.d.	↓ significative	n.d.
						Naltrexone-Bupropion	DM : -4,11		-5,19 à -3,02	n.d.	↓ significative	52,14 5 p <0.0001
						Sémaglutide (post hoc)	DM : -11,41		-12,54 à -10,27	n.d.	↓ significative	n.d.
					Proportion de personnes ayant une réduction du poids ≥ 5 %	Orlistat	RC : 2,73 (497)	266	2,32 à 3,22	n.d.	↑ significative	51,23 27 0,0033
						Liraglutide (post hoc)	RC : 4,91 (640)		3,78 à 6,38	n.d.	↑ significative	n.d.
						Naltrexone-Bupropion	RC : 5,04 (646)		3,50 à 7,27	n.d.	↑ significative	32,11 5 p <0.0001
						Sémaglutide (post hoc)	RC : 9,82 (781)		7,09 à 13,61	n.d.	↑ significative	n.d.
					Proportion de personnes ayant une réduction du poids ≥ 10 %	Orlistat	RC : 2,43 (223)	106	1,94 à 3,04	n.d.	↑ significative	41,25 21 0,0052
						Liraglutide (post hoc)	RC : 4,80 (640)		3,60 à 6,41	n.d.	↑ significative	n.d.
						Naltrexone-Bupropion	RC : 5,19 (380)		3,33 à 8,08	n.d.	↑ significative	17,39 5 0,0038
						Sémaglutide (post hoc)	RC : 13,32 (781)		9,94 à 17,83	n.d.	↑ significative	n.d.
					HbA1c (%)	Orlistat	DM : -0,45	n.d.	-0,72 à -0,17	n.d.	↓ significative	8260,88 16 p <0.0001
						Liraglutide	DM : -0,51		-0,83 à -0,19	n.d.	↓ significative	n.d.

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques intervention et comparateur	Paramètres de résultat	Résultats rapportés par les auteurs						
						Intervention	Effet relatif	Effet absolu anticipé du comparateur (nombre d'événements pour 1000 sujets)	IC 95 %	Valeur de p	Interprétation	Évaluation de l'hétérogénéité (statistique Q, degré de liberté, p-value)
						(post hoc)						
						Naltrexone-Bupropion	DM : -0,50		-1,65 à 0,65	n.d.	Aucune différence significative	n.d.
						Sémaglutide (post hoc)	DM : -0,57		-1,23 à 0,1	n.d.	Aucune différence significative	n.d.
					LDL-C (mmol/L)	Orlistat	DM : -0,28	n.d.	-0,35 à -0,21	n.d.	↓ significative	6540,17 41 p <0.0001
					Liraglutide (post hoc)	DM : -0,11	-0,29 à 0,07		n.d.	Aucune différence significative	n.d.	
					Naltrexone-Bupropion	DM : -0,07	-0,25 à 0,11		n.d.	Aucune différence significative	6,33 5 0,2753	
					Sémaglutide (post hoc)	DM : -0,18	-0,62 à 0,26		n.d.	Aucune différence significative	n.d.	
					TAS (mmHg)	Orlistat	DM : -1,35	n.d.	-2,11 à -0,59	n.d.	↓ significative	628,17 22 p <0.0001
					Liraglutide (post hoc)	DM : -2,86	-3,97 à -1,76		n.d.	↓ significative	n.d.	
					Naltrexone-Bupropion	DM : 0,98	-0,18 à 2,14		n.d.	Aucune différence significative	16,42 5 0,0057	
					Sémaglutide (post hoc)	DM : -4,91	-6,53 à -3,29		n.d.	↓ significative	n.d.	
					Qualité de vie	Orlistat	DMS : 0,15		-0,24 à 0,53	n.d.	Aucune différence significative	n.d.
					Liraglutide (post hoc)	DMS : 0,32	0,08 à 0,56		n.d.	↑ significative	n.d.	

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques intervention et comparateur	Paramètres de résultat	Résultats rapportés par les auteurs						
						Intervention	Effet relatif	Effet absolu anticipé du comparateur (nombre d'événements pour 1000 sujets)	IC 95 %	Valeur de p	Interprétation	Évaluation de l'hétérogénéité (statistique Q, degré de liberté, p-value)
						Naltrexone-Bupropion	DMS : 0,36	n.d.	0,18 à 0,54	n.d.	↑ significative	40,72 3 p <0.0001
						Sémaglutide (post hoc)	DMS : 0,27		0,08 à 0,46	n.d.	↑ significative	n.d.

**Abréviations** : DM : différence moyenne, DMS : différence moyenne standardisée, ECRA : essai contrôlé à répartition aléatoire, HbA1c : hémoglobine glyquée, IC : intervalle de confiance, IMC : indice de masse corporelle, LDL-C : cholestérol sanguin de faible densité, n.d. : non disponible, RC : rapport de cote, TAS : tension artérielle systolique.

**Tableau E-6 Innocuité du traitement anti-obésité chez les adultes rapportée dans la revue systématique retenue**

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques intervention et comparateur	Paramètres de résultat	Résultats rapportés par les auteurs							
						Intervention	Effet relatif	Effet absolu anticipé du comparateur (nombre d'événements pour 1000 sujets)	IC 95 %	Valeur de p	Interprétation	Évaluation de l'hétérogénéité (statistique Q, degré de liberté, p-value)	
Shi <i>et al.</i> , 2022 Chine (Jusqu'au 23 mars 2021)	ECRA	Adultes avec une obésité (médiane BMI : 35,3 (33,1–36,8) kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids	Orlistat : 16 964 Liraglutide : 6 321 Naltrexone-Bupropion : 9 949 Sémaglutide : 4 421	Intervention : Orlistat Liraglutide Naltrexone/Bupropion Semaglutide  Comparateur : Modification du mode de vie avec ou sans placebo  Durée de traitement : 12 semaines (correspondant à la durée la plus courte durant laquelle les médicaments sont susceptibles d'entraîner une perte de poids importante)  Durée du suivi: médiane:26 (24–52) semaines	Arrêt du traitement en raison d'effets indésirables	Orlistat	RC : 1,72 (82)	49	1,44 à 2,05	n.d.	↑ significative	35 33 0,3732	
	Liraglutide					RC : 2,45 (112)	1,80 à 3,33		n.d.	↑ significative	n.d.		
	Naltrexone-Bupropion					RC : 2,69 (122)	2,11 à 3,43		n.d.	↑ significative	37,84 6 p <0.0001		
	Sémaglutide					RC : 1,99 (93)	1,35 à 2,92		n.d.	↑ significative	n.d.		
	Effets secondaires gastro-intestinaux (tous)					Orlistat	RTI : 2,03 (538)		265	1,80 à 2,29	n.d.	↑ significative	279,44 38 p <0.0001
						Liraglutide	RTI : 3,10 (763)			2,59 à 3,71	n.d.	↑ significative	n.d.
						Naltrexone-Bupropion	RTI : 3,86 (1209)			2,93 à 5,08	n.d.	↑ significative	58,26 5 p <0.0001
						Sémaglutide	RTI : 2,79 (680)			2,14 à 3,64	n.d.	↑ significative	n.d.
	Effets secondaires gastro-intestinaux sérieux			Orlistat	RTI : 1,17 (9)	8	0,80 à 1,70	n.d.	Aucune différence significative	2,15 9 0,9889			
				Liraglutide	RTI : 0,59 (5)		0,16 à 2,22	n.d.	Aucune différence significative	n.d.			
				Naltrexone-Bupropion	RTI : 0,76 (6)		0,76 à 12,15	n.d.	Aucune différence significative	0,04 1 0,849			
				Sémaglutide	RTI : 7,37 (59)		0,94 à 57,93	n.d.	Aucune différence significative	n.d.			

**Abréviations** : ECRA : essai contrôlé à répartition aléatoire, IC : intervalle de confiance, n.d. : non disponible, RC : rapport de cote, RTI : rapport de taux d'incidence.

**Tableau E-7 Résultats des revues systématiques retenues pour traiter les enfants atteints d'obésité**

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques intervention et comparateur	Paramètres de résultat	Résultats rapportés par les auteurs			
						Effet Différence moyenne	IC 95 %	valeur-p	Interprétation
Ryan, 2021, Irlande  (1994-2021)	RS (6 ECRA)	Enfants et adolescents âgés de < 18 ans avec une obésité (moyenne IMC adapté pour l'âge de > 30 kg/m <sup>2</sup> ), avec ou sans un diagnostic de diabète de type 2.	493	Intervention : Liraglutide (doses croissantes allant jusqu'à 3 mg)  Comparateur : Placébo avec ou sans intervention sur le mode de vie  Durée de l'étude entre 5 et 26 semaines	Réduction du poids	-1,51 kg	-2,85 à -0,17	n.d.	↓ significative
					Réduction de l'IMC	-1,55 kg/m <sup>2</sup>	-2,41 à -0,70	n.d.	↓ significative
					Réduction du score z de l'IMC	-0,17	-0,28 à -0,06	n.d.	↓ significative
					HbA1c (groupe résistant à l'insuline)	-1,05 %	-1,93 à -0,18	n.d.	↓ significative
					GPJ (groupe résistant à l'insuline)	-16,26 mg/dL	-41,23 à 8,71	n.d.	Différence non significative
Selvendran, 2018, Royaume-Uni  (Avant mai 2016)	RS (3 ECRA)	Enfants et adolescents âgés de < 21 ans avec un IMC ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> .	608	Intervention : Orlistat 120 mg 3 fois par jour  Comparateur : Placébo ou traitement standard  Durée de l'étude entre 3 à 54 mois	Réduction de l'IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,87 kg/m <sup>2</sup>	-1,19 à -0,54	n.d.	↓ significative

**Abréviations :** ECRA : essai contrôlé à répartition aléatoire, GPJ : glycémie plasmatique à jeun, HbA1c : hémoglobine glyquée, IC : intervalle de confiance, IMC : indice de masse corporelle, n.d. : non disponible.

**Tableau E-8 Innocuité rapportée dans les revues systématiques retenues pour traiter les enfants atteints d'obésité**

Auteur, année, pays (Période à l'étude)	Type d'étude (Nombre)	Caractéristiques des participants à l'inclusion	Nombre total de participants (n)	Caractéristiques intervention et comparateur	Paramètres de résultat	Résultats rapportés par les auteurs			
						Nombre de participants du groupe intervention	Risque relatif (RR) IC 95 %	valeur-p	Interprétation
Ryan, 2021, Irlande (1994-2021)	RS (6 ECRA)	Enfants et adolescents âgés de < 18 ans avec une obésité (moyenne IMC adapté pour l'âge de > 30 kg/m <sup>2</sup> ), avec ou sans un diagnostic de diabète de type 2.	493	Intervention : Liraglutide (doses croissantes allant jusqu'à 3 mg)  Comparateur : Placébo avec ou sans intervention sur le mode de vie  Durée de l'étude entre 5 et 26 semaines	Nausée	n.d.	2,49 (1,35 à 4,59)	n.d.	↑ significative
					Diarrhée	n.d.	1,66 (0,91 à 3,04)	n.d.	Différence non significative
					Vomissement	n.d.	1,65 (0,71 à 3,85)	n.d.	Différence non significative
					Douleur abdominale	n.d.	1,22 (0,66 à 2,24)	n.d.	Différence non significative
					Augmentation des enzymes pancréatiques (amylase/lipase)	5*	1,11* (1,01 à 1,23)	n.d.	↑ significative
					Calcitonine	<i>Calcitonin levels, which may alert investigators to any cases of medullary thyroid cancer, were assessed by 4 of the studies concerning liraglutide and reported as normal.</i>			
Selvendran, 2018, Royaume-Uni (Avant mai 2016)	RS (3 ECRA)	Enfants et adolescents âgés de < 21 ans avec un IMC ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> .	608	Intervention : Orlistat : 120 mg 3 fois par jour  Comparateur : Placébo ou traitement standard  Durée de l'étude entre 3 et 54 mois	Cholélithiase ayant nécessité une cholécystectomie	1	n.d.	n.d.	

\* données de 2 ECRA distinctes rapportées dans la RS.

**Abréviations :** ECRA : essai contrôlé à répartition aléatoire, IC : intervalle de confiance, IMC : indice de masse corporelle, n.d. : non disponible, RR : risque relatif.

## Résultats des extractions des études primaires

Tableau E-9 Caractéristique de l'étude STEP-6 chez l'adulte

Kadowaki <i>et al.</i> , 2022, Japon		
<b>Titre</b>	<i>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</i>	
<b>Objectif</b>	To assess the effect of semaglutide versus placebo for weight management in adults from east Asia with obesity, with or without type 2 diabetes.	
<b>Méthode</b>	(ECRA) This randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a superiority trial was done at 28 outpatient clinics in Japan and South Korea.	
<b>Population</b>	Nombre participants inclus	401
	Critères inclusion	Eligible participants were adults (aged $\geq 18$ years in South Korea; $\geq 20$ years in Japan) with a BMI of at least 27 kg/m <sup>2</sup> with two or more weight-related comorbidities or a BMI of 35 kg/m <sup>2</sup> or more with one or more weight-related comorbidity (one comorbidity had to be either hypertension, dyslipidaemia, or, in Japan only, type 2 diabetes) who had at least one self-reported unsuccessful dietary attempt to lose bodyweight. A subset consisting of a maximum of 100 randomised Japanese participants were to have type 2 diabetes as a comorbidity at screening, representing a clinically relevant population for pharmacotherapy evaluation; participants in this subset were eligible if they had a type 2 diabetes diagnosis 180 days or more before screening, had a HbA1c 7–10% (53–86 mmol/mol) at screening, and were receiving treatment with either diet and exercise alone or stable treatment with up to three oral glucose-lowering drugs (metformin, sulfonylureas, SGLT-2 inhibitors, or thiazolidinediones). A subset consisting of a maximum of 180 Japanese participants (with and without type 2 diabetes) had abdominal visceral fat area assessed by CT scan at selected sites where CT scanning was available.
	Critères exclusion	Participants were not eligible if they had self-reported changes in bodyweight of 5 kg or more 90 days before screening and had previous or planned (ie, set to occur during the trial period) obesity treatment with surgery or any medication for the indication of obesity.
	Caractéristiques participants inclus	Randomized: semaglutide 2.4 mg (n=199), semaglutide 1.7 mg (n=101), placebo (n=101) At the last treatment visit for participants who completed treatment, 169 (91%) of 186 participants in the semaglutide 2.4 mg group were on the full intended dose (2,4 mg), eight (4%) were on 1.7 mg, and nine (5%) were on less than 1.7 mg. In the semaglutide 1.7 mg group, 89 (96%) of 93 participants were on the full dose (1,7 mg) and four (4%) were on less than 1.7 mg. In the pooled placebo groups, all 98 participants completed treatment with the intended dose. Baseline characteristics were well balanced across treatment groups. Age = 51 years, 63% male, 90% Japan, Bodyweight = 87.5 $\pm$ 15.2 kg, Mean BMI = 31.9 $\pm$ 4,3 kg/m <sup>2</sup> , Mean waist circumference = 103.2 $\pm$ 10.7 cm, HbA1c = 6.4 $\pm$ 1,2 %, Systolic blood pressure = 134 $\pm$ 14, Diastolic blood pressure = 84 $\pm$ 11, total cholesterol = 5.2 mmol/L. Comorbidities at screening: 86% dyslipidaemia, 75% hypertension, 45% non-alcoholic fatty liver disease, 39% elevated HbA1c, 25% type 2 diabetes, 14% kidney disease, 10% obstructive sleep apnea, 10% symptomatic osteoarthritis of the knee. For participants on oral glucose-lowering medication, the most common classes were biguanides (60%), SGLT2 inhibitors (44%), sulfonylureas (21%), and thiazolidinediones (15%) 377 (94%) of 401 participants completed treatment with trial product and 395 (99%) completed the trial.

<b>Kadowaki et al., 2022, Japon</b>	
<b>Intervention</b>	Participants were randomly assigned (4:1:2:1) to once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg or matching placebo, or semaglutide 1.7 mg or matching placebo, plus lifestyle recommendations. Semaglutide was initiated at 0.25 mg and escalated in a fixed-dose regimen (0.5 mg, 1 mg, 1.7 mg, 2.4 mg) every 4 weeks until the target dose was achieved (week 12 for semaglutide 1.7 mg and week 16 for semaglutide 2.4 mg).
<b>Comparateur</b>	Placebo. The dietary intervention included a 500 kcal deficit per day relative to the estimated total daily energy expenditure, calculated at the time of randomisation by multiplying the estimated basal metabolic rate by a physical activity level of 1·3. 26 Participants were advised to do 150 min of physical activity per week (eg, walking or climbing the stairs).
<b>Durée du suivi</b>	68 weeks followed by a 7-week follow-up period without treatment
<b>Type d'analyses statistiques</b>	We calculated that a sample size of 400 participants (200 in the semaglutide 2.4 mg group, 100 in the semaglutide 1.7 mg group, and 100 in the pooled placebo group) would provide 84% power for the primary and confirmatory secondary outcomes. Primary and confirmatory secondary outcomes were tested according to a predefined statistical testing hierarchy, first for semaglutide 2.4 mg versus placebo followed by semaglutide 1.7 mg versus placebo. Results from statistical analyses for confirmatory outcomes are presented with two-sided 95% CIs and corresponding p values. No formal statistical comparisons between semaglutide doses were done. Superiority of semaglutide 2.4 mg or 1.7 mg versus placebo was to be claimed if p values were less than 0.05 and the estimated treatment difference favoured semaglutide 2.4 mg or 1.7 mg versus placebo. Missing data were imputed 1000 times from retrieved participants (those who discontinued randomized treatment prematurely but returned to have an assessment at week 68) and the results were combined using Rubin's rule.
<b>Limites méthodologiques rapportées par les auteurs</b>	Although the 68-week treatment duration of STEP 6 was consistent with the STEP 1–4 trials, obesity is a chronic condition associated with difficulties in maintaining bodyweight loss and long-term treatment might be required. The present trial was not designed for direct comparisons between semaglutide doses. Although STEP 6 focused solely on east Asian populations, we speculate that findings from the study might be relevant to other Asian populations. Adherence to lifestyle intervention was not assessed in STEP 6.
<b>Conclusion générale des auteurs</b>	In conclusion, at week 68, adults from east Asia with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes, had clinically meaningful reductions in bodyweight of 13.2% with once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg and 9.6% with semaglutide 1.7 mg, as an adjunct to lifestyle recommendations, and the majority of participants achieved at least a 5% reduction in bodyweight from baseline. Additionally, many of the cardiometabolic risk factors assessed were improved in the semaglutide 2.4 mg and semaglutide 1.7 mg groups compared with the placebo group.
<b>Financement de l'étude</b>	Novo Nordisk
<b>Conflits d'intérêt</b>	TK is President of Toranomon Hospital; and reports lecture fees from Abbott Japan, Astellas Pharma, AstraZeneca, Teijin Healthcare, Eli Lilly Japan, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, MSD, Nippon Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk Pharma, Ono Pharmaceutical, Sanofi, Sumitomo Dainippon Pharma, Terumo Corporation, and Takeda Pharmaceutical Company; grants from AstraZeneca, Takeda Pharmaceutical Company, and Daiichi Sankyo; donations for research from Astellas Pharma, Daiichi Sankyo, Kissei Pharmaceutical, Mitsubishi Tanabe Pharma, Novo Nordisk Pharma, Ono Pharmaceutical, Sanofi, Taisho Pharma, Sumitomo Dainippon Pharma, and Takeda Pharmaceutical Company; and donations for research laboratories from Asahi Mutual Life Insurance Company, Kowa Company, Mitsubishi Tanabe Pharma, MSD, Nippon Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk Pharma, Ono Pharmaceutical, and Takeda Pharmaceutical Company. JI and UK are employees of Novo Nordisk. TN is an employee and shareholder of Novo Nordisk Pharma. WO has received lecture fees from Dainippon-Sumitomo Pharma, Novartis, Nippon Boehringer Ingelheim, Takeda Pharmaceutical, Mitsubishi Tanabe Pharma, and Abbott Japan; research funding from Noster, Nippon Boehringer Ingelheim, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Nippon Eli-Lilly, Novo Nordisk Pharma, Abbott Japan, Abbott Diabetes Care UK, Dainippon-Sumitomo Pharma; and subsidies or donations from Kowa

<b>Kadowaki et al., 2022, Japon</b>	
	<p>pharmaceutical, Novo Nordisk Pharma, Astellas, Dainippon-Sumitomo Pharma, Ono Pharmaceutical, Takeda Pharmaceutical, Abbott Japan, Novartis, Daiichi Sankyo, Nippon Eli-Lilly, Mitsubishi Tanabe Pharma, and Nippon Boehringer Ingelheim. KT has received lecture fees from MSD, Novo Nordisk Pharma, Kowa Pharmaceutical; grants from Daiichi Sankyo, Ono Pharmaceutical, Takeda Pharmaceutical, Nippon Boehringer Ingelheim, MSD, Mitsubishi Tanabe Pharma, Teijin Pharma, Eli Lilly Japan, Asahi Kasei Pharma, The Mitsubishi Foundation, and Suntory Global Innovation Center. IN and SU are employees of Astellas Pharma. TY reports lecture fees from Mitsubishi Tanabe, Covidien Japan, Takeda, Novo Nordisk, Astellas, AstraZeneca, Ono, Novartis, Boehringer Ingelheim, Kyowa Kirin, Kowa, MSD, Sanofi, Daiichi Sankyo, Taisho, Eli Lilly, Kissei, Sanwa Chemistry Laboratory, Shionogi, Sumitomo Dainippon, FUJIFILM Toyama Chemical, Covidien Japan (Medtronic Japan) Nippon Becton Dickinson, Dojindo Laboratories, Kyorin Pharmaceutical, Abbott Japan, and Teijin Healthcare; and donations for research and research laboratories from Mitsubishi Tanabe, Takeda, Novo Nordisk, Astellas, AstraZeneca, Ono, Novartis, Boehringer Ingelheim, Kyowa Kirin, Kowa, MSD, Sanofi, Daiichi Sankyo, Tosoh, Sanwa Chemistry Laboratory, Shionogi, Minophagen, NTT DoCoMo, Mitsubishi Corporation Life Sciences, Aero Switch Therapeutics, Nipro, Asahi Mutual Life Insurance, and Bayer AG. SL is an advisory board member for Novo Nordisk and AstraZeneca; has received honoraria from Novo Nordisk, Sanofi, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca and MSD; and has received research funding from CKD and Eli Lilly. SYL declares no competing interests.</p>

**Tableau E-10 Caractéristique de l'étude sur les effets du liraglutide sur la distribution de la graisse corporelle chez l'adulte avec un surpoids ou une obésité à haut risque cardiovasculaire**

<b>Neeland et al., 2021, USA</b>		
<b>Titre</b>	<i>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</i>	
<b>Objectif</b>	To evaluate the effects of injectable liraglutide 3 mg daily on body fat distribution in adults with overweight or obesity without type 2 diabetes at high cardiovascular disease risk.	
<b>Méthode</b>	(ECRA) A randomised, double-blind, placebo-controlled design, eligible community-dwelling adult participants recruited from the University of Texas Southwestern Medical Center with overweight or obesity at high risk for cardiovascular disease	
<b>Population</b>	Nombre participants inclus	185 (92 received study drug and 93 received placebo)
	Critères inclusion	Adults aged 35 years and older with obesity (BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) or with overweight (BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> ) with prevalent metabolic syndrome were enrolled. Metabolic syndrome was defined by means of NCEP–ATP III criteria as at least three of the following: waist circumference greater than 102 cm in men or greater than 88 cm in women, fasting triglyceride concentration of at least 150 mg/dL, blood pressure at least 130/85 mmHg, HDL cholesterol (HDL-C) concentration less than 40 mg/dL in men or less than 50 mg/dL in women, and fasting blood glucose concentration of at least 100 mg/dL. For inclusion, participants were required to be free from type 1 or type 2 diabetes (both by self-reported medical history and HbA1c measurement less than 6.5% at screening) and be able to undergo a neck-to-knee MRI scan for body fat assessment.
	Critères exclusion	Participants were excluded if they were currently taking or planned to take GLP-1 receptor agonists or other obesity treatments, had a history of contraindications or were at high risk for serious adverse effects from GLP-1 receptor agonist therapy (eg previous pancreatitis or gallbladder disease, personal or family history of familial medullary thyroid carcinoma or multiple endocrine neoplasia type 2), or were pregnant (by urine pregnancy test at the time of screening), or breastfeeding. Participants who were unable to maintain adherence to the dietary or physical activity, or both, recommendations during the run-in phase were removed from the study before random assignment
	Caractéristiques participants inclus	129 participants completed follow-up until Oct 13, 2020 (n=74 study drug and n=55 placebo) but one participant allocated to study drug had uninterpretable follow-up imaging; therefore, 128 participants (n=73 study drug and n=55 placebo) were included in the final analysis. The study cohort was 92% female with 37% Black participants and with 24% of participants reporting Hispanic ethnicity. The mean (SD) age was 50.2 years (9.4) and mean (SD) BMI was 37.7 (6.1) kg/m <sup>2</sup> . Comorbidities : Hypertension 39 %, Hyperlipidemia 24 %, Prediabetes 3 %
<b>Intervention</b>	Liraglutide subcutaneous 3 mg daily + lifestyle modifications	
<b>Compareur</b>	Placebo + lifestyle modifications	
<b>Durée du suivi</b>	40 weeks treatment. Study participation lasted approximately 46 weeks with 17 clinic visits, including a 2-week run-in phase consisting of a 500 kcal deficient diet and guideline recommended physical activity.	
<b>Type d'analyses statistiques</b>	Assuming an expected mean 8% reduction of VAT among placebo treated participants and a 16% reduction of VAT among liraglutide treated participants (SD 16%), we expected to require 128 total participants (in a 1:1 trial drug:placebo randomisation scheme) to achieve 80% power to detect an 8% difference between groups at an $\alpha$ level of 0.05. Baseline characteristics of the study population stratified by treatment assignment were compared by means of the Kruskal-Wallis test for continuous variables or Fisher's Exact test for categorical variables. Visit-by-visit changes in bodyweight, BMI, and	

<b>Neeland et al., 2021, USA</b>	
	waist circumference over the treatment period for both liraglutide and placebo were plotted by means of the available data with missing values for the interim visits imputed with the Monte Carlo Markov Chain method by means of n=10 imputations. Placebo-adjusted estimated treatment effects and 95% CIs were calculated by means of generalized linear mixed models with random effects for participants.
<b>Limites méthodologiques rapportées par les auteurs</b>	<p>First, liver fat change was highly dynamic over the course of the study, with a much larger magnitude of variance compared with other fat depots. The liver fat results observed in our study might not be directly comparable to studies in which other methodologies are used.</p> <p>Second, among randomly assigned participants, there was a 31% rate of attrition (ie, participants who left the trial early and did not obtain follow-up imaging assessment). However, we powered the study a priori accounting for this degree of withdrawal, as seen in previous studies of liraglutide.</p> <p>There was also differential dropout from the trial with more attrition among the placebo group. This is a frequent issue in weight loss trials among participants who do not lose weight.</p> <p>Third, the majority of participants were female (consistent with female predominance in other weight loss trials), so our results might not be directly generalisable to males with regard to the magnitude of VAT reduction.</p> <p>Fourth, although ectopic fat is seen in several other organs aside from the liver (eg, in the epicardium, myocardium, and pancreas), the imaging protocol for our study was not designed to measure these other compartments.</p> <p>Fifth, our study was not designed to directly compare the statistical differences between the liraglutide effects on the various fat compartments within a single treatment group, so we are unable to definitively answer whether liraglutide preferentially reduces VAT and liver fat compared with other fat compartments.</p> <p>Sixth, although we designed the trial to include individuals with elevated cardiovascular risk through specific risk factors (eg, obesity and metabolic syndrome), our study was not designed to ascertain prospective cardiovascular events and, thus, cannot quantify exact cardiovascular risk, nor are we able to evaluate the effects of liraglutide on cardiovascular risk through its effects on visceral adipose tissue. Finally, it is possible that the participants who were enrolled might represent a subgroup with greater commitment to weight loss efforts than the general population.</p>
<b>Conclusion générale des auteurs</b>	In conclusion, our trial showed that liraglutide at a once-daily dose of 3 mg, when used as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity, significantly lowered visceral fat and ectopic fat over a median 36 weeks on treatment compared with a placebo in a population of adults with overweight and obesity at high cardiovascular disease risk.
<b>Financement de l'étude</b>	Novo Nordisk
<b>Conflits d'intérêt</b>	IJN has previously received consulting income from Merck, honoraria, consulting, speaking fees, and travel support from Boehringer-Ingelheim–Lilly Alliance, a research grant from Novo Nordisk, and has been a member of the scientific advisory board of AMRA Medical. PHJ has received consulting income from Regeneron and Bayer, reports equity in G3 Therapeutics, and grant support from AHA, NASA, Novo Nordisk, Amgen, GlaxoSmithKline, Sanofi, AstraZeneca, and Novartis. SPM has received consulting income from Novo Nordisk, Boston Scientific, Asahi Intec, and Abbott Vascular. All other authors have no potential competing interests to report. AP has served on the advisory board of Roche Diagnostics, has received non-financial support from Pfizer and Merck, has received research support from the Texas Health Resources Clinical Scholarship, the Gilead Sciences Research Scholar Program, the National Institute of Aging GEMSSTAR Grant (1R03AG067960-01), and Applied Therapeutics.

**Tableau E-11 Caractéristiques de l'étude SURMOUNT-1 chez l'adulte**

<b>Jastreboff et al., 2022, USA</b>		
<b>Titre</b>	<i>Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity</i>	
<b>Objectif</b>	Evaluate the efficacy and safety of tirzepatide in adults with obesity or overweight who did not have diabetes.	
<b>Méthode</b>	(ECRA) Phase 3 multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial	
<b>Population</b>	Nombre participants inclus	2539 participants (tirzepatide 5 mg = 630, tirzepatide 10 mg= 636, tirzepatide 15 mg=630, placebo=643)
	Critères inclusion	Adults who were 18 years of age or older, with a body-mass index of 30 or more, or a BMI of 27 or more and at least one weight-related complication (e.g., hypertension, dyslipidemia, obstructive sleep apnea, or cardiovascular disease), and who reported one or more unsuccessful dietary effort to lose weight.
	Critères exclusion	Diabetes, change in body weight of more than 5 kg within 90 days before screening, previous or planned surgical treatment for obesity, and treatment with a medication that promotes weight loss within 90 days before screening.
	Caractéristiques participants inclus	The mean age of the participants was 44.9 years; most were female (67.5%) and White (70.6%); the mean body weight was 104.8 kg, the mean BMI was 38.0, and the mean waist circumference was 114.1 cm; 94.5% of the participants had a BMI of 30 or higher. Participants reported an average duration of obesity of 14.4 years; 40.6% had prediabetes at baseline, and nearly two thirds had one or more weight related complications
<b>Intervention</b>	Tirzepatide at a dose of 5 mg, 10 mg, or 15 mg administered subcutaneously once weekly as an adjunct to lifestyle intervention.	
<b>Comparateur</b>	Placebo + lifestyle intervention.	
<b>Durée du suivi</b>	72 weeks treatment period that included a dose-escalation period of up to 20 weeks. After the 72-week treatment period, participants who had been without prediabetes at randomization proceeded to a 4-week safety follow-up period.	
<b>Type d'analyses statistiques</b>	We calculated that a sample size of 2400 participants would provide an effective power of greater than 90% to demonstrate the superiority of tirzepatide (10 mg, 15 mg, or both) to placebo, relative to the coprimary end points, each at a two-sided significance level of 0.025. Both efficacy and safety end points were analyzed with data from all randomly assigned participants (intention-to-treat population). Two estimands were used to assess treatment efficacy from different perspectives and accounted for intercurrent events differently: first, the "treatment regimen" estimand, representing the average treatment effect of tirzepatide relative to placebo for all participants who had undergone randomization, regardless of treatment discontinuation, and second, the "efficacy" estimand, representing the average treatment effect of tirzepatide relative to placebo for all participants who had undergone randomization, if the treatment was administered as intended. For analyses related to the treatment-regimen estimand, analysis of covariance (ANCOVA) was used for continuous outcomes (e.g., percent weight change) at Week 72 and logistic regression was used for binary outcomes (e.g., achieving 5% weight reduction target) at 72 weeks. Efficacy estimand : This estimand uses a hypothetical strategy to handle intercurrent events [ICH E9(R1)]2 and is intended to provide an estimation of the achievable study treatment effect when participants take the treatment as planned. The resulting missing values (discarded after treatment discontinuation, or unobserved) were implicitly handled by using a mixed model for repeated measures (MMRM) under the assumption of missing at random.	

<b>Jastreboff <i>et al.</i>, 2022, USA</b>	
<b>Limites méthodologiques rapportées par les auteurs</b>	The enrolled participants with obesity and overweight may represent a subpopulation with a greater commitment to weight-management efforts than the general population with obesity. The measured baseline cardiometabolic risk factors in the trial population, such as blood pressure and lipids, were relatively normal, possibly attenuating the potential to show improvement, though meaningful changes in these variables were observed. Overall, only 5.5% of trial participants with overweight (BMI of 27 to <30) were included; further studies would be needed in such patients.
<b>Conclusion générale des auteurs</b>	In the present trial, all three doses of once weekly tirzepatide demonstrated substantial and sustained weight reduction in adults with obesity.
<b>Financement de l'étude</b>	Eli-Lilly
<b>Conflits d'intérêt</b>	Nadia Ahmad : Senior Medical Director at Eli Lilly, Combined Management and Subject Matter Expert role, leading late phase development program (Phase 3 trials) for obesity medications. Louis Aronne : Sanford I. Weill Professor of Metabolic Research Director, Comprehensive Weight Control Center, Weill Center for Metabolic Health, Consultant/Advisory Board Member, Research Funding or Equity Interests in the following companies : Allurion, Altimmune, Astra Zeneca, Eli Lilly, ERX pharmaceuticals, Gelesis, Intellihealth, Jamieson Wellness, Janssen Biotech, Novo Nordisk, Pfizer, Real Appeal and Versanis. Mathijs Bunck : Associate Vice President and head of the tirzepatide obesity and NILEX medical development team at Eli Lilly and Company. Lisa Connery : Clinical Trials - Principal Investigator, primarily responsible for overseeing trial and data reporting. Have been paid by Eli Lilly to attend investigator meets and consulting. Ania Jastreboff : Consultant/received grant in/from the following companies : Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Intellihealth, Novo Nordisk, Pfizer, Rhythm Pharmaceuticals, Scholar Rock, WWF International. Arihiro Kiyosue : Speaking engagement with Astra Zeneca, Daiichi Sankyo Company LTD, ONO Pharmaceuticals co. LTD. Principal investigator with Eli Lilly. Bing Liu : Senior advisor – statistics, Eli Lilly. Adam Stefanski : Executive Director R&D Clinical Research, Eli Lilly Sean Wharton : speaking engagements with Bausch and Lomb, Eli Lilly, Novo Nordisk. Scientific Advisory Board with : Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk. Academic research grant : Novo Nordisk Shuyu Zhang : group leader of project statistician, Eli Lilly

**Tableau E-12 Résultats des études primaires pour la population adulte**

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés				
							Résultats intervention +/- ÉT	Résultats comparateur +/- ÉT	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet
Paramètre évalué : réduction de poids (%)											
Kadowaki (Japon, 2022)	ECRA	401	Adultes asiatiques, IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> avec 2 comorbidités ou plus OU IMC 35 kg/m <sup>2</sup> ou plus avec 1 comorbidité	Semaglutide 2,4 ou 1,7 mg (300)	Placebo (101)	68 semaines	Semaglutide 2,4 mg -13,2 ± 0,5 %	-2,1 ± 0,8 %	< 0,0001	Semaglutide 2,4 mg vs placebo ETD : -11,06 % (-12,88 à -9,24)	↓ significative
							Semaglutide 1,7 mg -9,6 ± 0,8 %			< 0,0001	
Neeland (USA, 2021)	ECRA	128	Adultes de 35 ans ou plus, en surpoids (IMC ≥ 27 kg/m <sup>2</sup> ) ou obèse (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) avec un syndrome métabolique	Liraglutide 3 mg (73)	Placebo (55)	40 semaines	-6,59 ± 4,80 %	-1,19 ± 4,68 %	< 0,0001	ETD : -5,40 % (-7,01 à -3,74)	↓ significative
Jastreboff (USA, 2022)	ECRA	2539	Adultes non diabétiques de 18 ans ou plus avec au moins 1 échec de perte de poids suite à une intervention nutritionnelle, IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec 1 comorbidité	Tirzépate 5 mg (630) 10 mg (636) 15 mg (630)	Placebo (643)	72 semaines	Tirzépate 5 mg -15,0 % (-15,9 à -14,2)	-3,1 % (-4,3 à -1,9)	<0.001	Tirzépate 5 mg vs placebo -11,9 % (-13,4 à -10,4)	↓ significative
							Tirzépate 10 mg -19,5 % (-20,4 à -18,5)			Tirzépate 10 mg vs placebo -16,4 % (-17,9 à -14,8)	
							Tirzépate 15 mg -20,9 % (-21,8 à -19,9)			Tirzépate 15 mg vs placebo -17,8 % (-19,3 à -16,3)	

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés				
							Résultats intervention +/- ÉT	Résultats comparateur +/- ÉT	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet
Paramètre évalué : proportion de personnes ayant une réduction de poids de 5 % ou plus (%)											
Kadowaki (Japon, 2022)	ECRA	401	Adultes asiatiques, IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> avec 2 comorbidités ou plus OU IMC 35 kg/m <sup>2</sup> ou plus avec 1 comorbidité	Semaglutide 2,4 ou 1,7 mg (300)	Placebo (101)	68 semaines	Semaglutide 2,4 mg 160/193 (83 %)	21/100 (21 %)	< 0,0001	Semaglutide 2,4 mg vs placebo OR : 21,72 (11,27 à 41,86)	↑ significative
							Semaglutide 1,7 mg 71/98 (72 %)			< 0,0001	
Neeland (USA, 2021)	ECRA	128	Adultes de 35 ans ou plus, en surpoids (IMC ≥27 kg/m <sup>2</sup> ) ou obèse (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) avec un syndrome métabolique	Liraglutide 3 mg (73)	Placebo (55)	40 semaines	63,0 %	21,8 %	< 0,0001	OR : 6,10 (2,75 à 13,55)	↑ significative
Jastreboff (USA, 2022)	ECRA	2539	Adultes non diabétiques de 18 ans ou plus avec au moins 1 échec de perte de poids suite à une intervention nutritionnelle, IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec 1 comorbidité	Tirzépatide 5 mg (630) 10 mg (636) 15 mg (630)	Placebo (643)	72 semaines	Tirzépatide 5 mg 85,1 % (81,6 à 88,6)	34,5 % (29,8 à 39,2)	< 0,001	n.d.	↑ significative
							Tirzépatide 10 mg 88,9 % (85,9 à 91,9)				
							Tirzépatide 15 mg 90,9 % (88,0 à 93,8)				
Paramètre évalué : proportion de personnes ayant une réduction de poids de 10 % ou plus (%)											
Kadowaki (Japon, 2022)	ECRA	401	Adultes asiatiques, IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> avec 2 comorbidités ou plus OU IMC 35 kg/m <sup>2</sup> ou plus avec 1 comorbidité	300	101	68 semaines	Semaglutide 2,4 mg 117/193 (61%)	5/100 (5%)	< 0,001	Semaglutide 2,4 mg vs placebo OR : 31,67 (12,15 à 82,58)	↑ significative
Semaglutide 1,7 mg 41/98 (42%)	< 0,001	Semaglutide 1,7 mg vs placebo OR : 13,57 (5,01 à 36,74)									

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés				
							Résultats intervention +/- ÉT	Résultats comparateur +/- ÉT	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet
Neeland (USA, 2021)	ECRA	128	Adultes de 35 ans ou plus, en surpoids (IMC $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> ) ou obèse (IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) avec un syndrome métabolique	Liraglutide 3 mg (73)	Placebo (55)	40 semaines	19,2 %	3,6 %	< 0,001	n.d.	↑ significative
Jastreboff (USA, 2022)	ECRA	2539	Adultes non diabétiques de 18 ans ou plus avec au moins 1 échec de perte de poids suite à une intervention nutritionnelle, IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec 1 comorbidité	Tirzépate 5 mg (630) 10 mg (636) 15 mg (630)	Placebo (643)	72 semaines	Tirzépate 5 mg 68,5 % (64,5 à 72,5)	18,8 % (14,9 à 22,7)	< 0,001	n.d.	↑ significative
							Tirzépate 10 mg 78,1 % (74,4 à 81,7)				
							Tirzépate 15 mg 83,5 % (80,0 à 86,9)				
Paramètre évalué : proportion de personnes ayant une réduction de poids de 15 % ou plus (%)											
Kadowaki (Japon, 2022)	ECRA	401	Adultes asiatiques, IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> avec 2 comorbidités ou plus OU IMC 35 kg/m <sup>2</sup> ou plus avec 1 comorbidité	300	101	68 semaines	Semaglutide 2,4 mg 79/193 (41 %)	3/100 (3 %)	<0,001	Semaglutide 2,4 mg vs placebo OR : 23,59 (7,13-78,01)	↑ significative
							Semaglutide 1,7 mg 24/98 (24 %)			0,0003	

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés				
							Résultats intervention +/- ÉT	Résultats comparateur +/- ÉT	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet
Jastreboff (USA, 2022)	ECRA	2539	Adultes non diabétiques de 18 ans ou plus avec au moins 1 échec de perte de poids suite à une intervention nutritionnelle, IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec 1 comorbidité	Tirzépatide 5 mg (630) 10 mg (636) 15 mg (630)	Placebo (643)	72 semaines	Tirzépatide 5 mg 48,0 % (43,9 à 52,1)	8,8 % (5,9 à 11,7)	< 0,001	n.d.	↑ significative
							Tirzépatide 10 mg 66,6 % (62,6 à 70,6)				
							Tirzépatide 15 mg 70,6 % (66,7 à 74,5)				
Paramètre évalué : proportion de personnes ayant une réduction de poids de 20 % ou plus (%)											
Jastreboff (USA, 2022)	ECRA	2539	Adultes non diabétiques de 18 ans ou plus avec au moins 1 échec de perte de poids suite à une intervention nutritionnelle, IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec 1 comorbidité	Tirzépatide 5 mg (630) 10 mg (636) 15 mg (630)	Placebo (643)	72 semaines	Tirzépatide 5 mg 30,0 % (26,4 à 33,6)	3,1 % (1,1 à 5,1)	< 0,001	n.d.	↑ significative
							Tirzépatide 10 mg 50,1 % (46,0 à 54,2)				
							Tirzépatide 15 mg 56,7 % (52,6 à 60,8)				
Paramètre évalué : réduction du tour de taille (cm)											
Kadowaki (Japon, 2022)	ECRA	401	Adultes asiatiques, IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> avec 2 comorbidités ou plus OU IMC 35 kg/m <sup>2</sup> ou plus avec 1 comorbidité	300	101	68 semaines	Semaglutide 2,4 mg -11,1±0,5	-1,8±0,7	<0,001	Semaglutide 2,4 mg vs placebo ETD : -9,26 (-10,96 à -7,56)	↓ significative
							Semaglutide 1,7 mg -7,7±0,7			<0,001	

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés				
							Résultats intervention +/- ÉT	Résultats comparateur +/- ÉT	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet
Neeland (USA, 2021)	ECRA	128	Adultes de 35 ans ou plus, en surpoids (IMC $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> ) ou obèse (IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) avec un syndrome métabolique	Liraglutide 3 mg (73)	Placebo (55)	40 semaines	-7,40 $\pm$ 6,82	-4,60 $\pm$ 6,69	0,019	ETD : -2,80 (-0,44 à -0,516)	↓ significative
Jastreboff (USA, 2022)	ECRA	2539	Adultes non diabétiques de 18 ans ou plus avec au moins 1 échec de perte de poids suite à une intervention nutritionnelle, IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec 1 comorbidité	Tirzépate 5 mg (630) 10 mg (636) 15 mg (630)	Placebo (643)	72 semaines	Tirzépate 5 mg -14,0 cm (-14,9 à -13,1)	-4,0 cm (-5,1 à -2,8)	< 0,001	Tirzépate 5 mg vs placebo -10,1 cm (-1,6 à -8,6)	↓ significative
							Tirzépate 10 mg -17,7 cm (-18,7 à -16,8)			Tirzépate 10 mg vs placebo -13,8 cm (-15,2 à -12,3)	
							Tirzépate 15 mg -18,5 cm (-19,3 à -17,6)			Tirzépate 15 mg vs placebo -14,5 cm (-15,9 à -13,0)	
Paramètre évalué : réduction de l'indice de masse corporelle (%)											
Neeland (USA, 2021)	ECRA	128	Adultes de 35 ans ou plus, en surpoids (IMC $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> ) ou obèse (IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) avec un syndrome métabolique	Liraglutide 3 mg (73)	Placebo (55)	40 semaines	-6,53 $\pm$ 4,84 %	-1,08 $\pm$ 4,88 %	<0,0001	ETD : -5,45 % (-7,15 à -3,75)	↓ significative
Paramètre évalué : réduction de la tension artérielle systolique (mmHg)											
Jastreboff (USA, 2022)	ECRA	2539	Adultes non diabétiques de 18 ans ou plus avec au moins 1 échec de perte de poids suite à une intervention nutritionnelle, IMC au moins	Tirzépate 5, 10 ou 15 mg (1896)	Placebo (643)	72 semaines	-7,2 mm Hg (-7,8 à -6,7)	-1,0 mm Hg (-2,3 à -0,3)	< 0,001	ETD : -6,2 mm Hg (-7,7 à -4,8)	↓ significative

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés					
							Résultats intervention +/- ÉT	Résultats comparateur +/- ÉT	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet	
			30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec 1 comorbidité									
Paramètre évalué : réduction du taux de cholestérol LDL (mg/dL)												
Jastreboff (USA, 2022)	ECRA	2539	Adultes non diabétiques de 18 ans ou plus avec au moins 1 échec de perte de poids suite à une intervention nutritionnelle, IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec 1 comorbidité	Tirzépate 5, 10 ou 15 mg (1896)	Placebo (643)	72 semaines	-5,8 mg/dL (-6,9 à -4,6)	-1,7 mg/dL (-4,6 à -1,3)	< 0,001	ETD : -4,2 mg/dL (-7,2 à -1,0)	↓ significative	
Innocuité : nombre de participants ayant eu des effets indésirables menant à l'arrêt du traitement												
Kadowaki (Japon, 2022)	ECRA	401	Adultes asiatiques, IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> avec 2 comorbidités ou plus OU IMC 35 kg/m <sup>2</sup> ou plus avec 1 comorbidité	300	101	68 semaines	Semaglutide 2,4 mg 5/199 (3%)	1/101 (1%)	0,39 <sup>1</sup>		Aucune différence	
							Semaglutide 1,7 mg 3/100 (3%)					0,33 <sup>1</sup>
Jastreboff (USA, 2022)	ECRA	2539	Adultes non diabétiques de 18 ans ou plus avec au moins 1 échec de perte de poids suite à une intervention nutritionnelle, IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec 1	Tirzépate 5 mg (630) 10 mg (636) 15 mg (630)	Placébo (643)	72 semaines	Tirzépate 5 mg 27/630 (4,3 %)	17/643 (2,6 %)	0,13 <sup>1</sup>	Tirzépate 5 mg RR : 1,6 (0,9 à 2,9)	Aucune différence significative	
							Tirzépate 10 mg 45/636 (7,1 %)			< 0,001 <sup>1</sup>		Tirzépate 10 mg RR : 2,7 (1,5 à 4,6)
							Tirzépate 15 mg 39/630 (6,2 %)			< 0,001 <sup>1</sup>		Tirzépate 15 mg RR : 2,3 (1,3 à 4,1)

<sup>1</sup> 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 suivant : [https://www.medcalc.org/calcul/relative\\_risk.php](https://www.medcalc.org/calcul/relative_risk.php).

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés					
							Résultats intervention +/- ÉT	Résultats comparateur +/- ÉT	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet	
			comorbidité									
Innocuité : nombre de participants ayant eu des effets indésirables gastro-intestinaux menant à l'arrêt du traitement												
Kadowaki (Japon, 2022)	ECRA	401	Adultes asiatiques, IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> avec 2 comorbidités ou plus OU IMC 35 kg/m <sup>2</sup> ou plus avec 1 comorbidité	Semaglutide 300	Placébo 101	68 semaines	Semaglutide 2,4 mg 4/199 (2%)	0/101 (0%)	0,31 <sup>1</sup>			Aucune différence
							Semaglutide 1,7 mg 2/100 (2%)					
Innocuité : nombre de participants ayant eu un effet indésirable (any adverse events)												
Kadowaki (Japon, 2022)	ECRA	401	Adultes asiatiques, IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> avec 2 comorbidités ou plus OU IMC 35 kg/m <sup>2</sup> ou plus avec 1 comorbidité	300	101	68 semaines	Semaglutide 2,4 mg 171/199 (86%)	80/101 (80%)				Aucune différence
							Semaglutide 1,7 mg 82/100 (82%)					
Jastreboff (USA, 2022)	ECRA	2539	Adultes non diabétiques de 18 ans ou plus avec au moins 1 échec de perte de poids suite à une intervention nutritionnelle, IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec 1 comorbidité	Tirzépate 5 mg (630) 10 mg (636) 15 mg (630)	Placebo (643)	72 semaines	Tirzépate 5 mg 510/630 (81 %)	463/643 (72 %)	< 0,001 <sup>1</sup>	Tirzépate 5 mg RR : 1,12 (1,05 à 1,2)	↑ significative	
							Tirzépate 10 mg 520/636 (81,8 %)		< 0,001 <sup>1</sup>	Tirzépate 10 mg RR : 1,14 (1,07 à 1,2)		
							Tirzépate 15 mg 497/630 (78,9 %)		0,005 <sup>1</sup>	Tirzépate 15 mg RR : 1,1 (1,03 à 1,17)		

<sup>1</sup> 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 suivant : [https://www.medcalc.org/calc/relative\\_risk.php](https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php).

<sup>1</sup> 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 suivant : [https://www.medcalc.org/calc/relative\\_risk.php](https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php).

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés				
							Résultats intervention +/- ET	Résultats comparateur +/- ET	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet
Innocuité : nombre de participants ayant eu un effet indésirable sérieux (serious adverse events)											
Kadowaki (Japon, 2022)	ECRA	401	Adultes asiatiques, IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> avec 2 comorbidités ou plus OU IMC 35 kg/m <sup>2</sup> ou plus avec 1 comorbidité	300	101	68 semaines	Semaglutide 2,4 mg 10/199 (5%)	7/101 (7%)			Aucune différence
							Semaglutide 1,7 mg 7/100 (7%)				
Jastreboff (USA, 2022)	ECRA	2539	Adultes non diabétiques de 18 ans ou plus avec au moins 1 échec de perte de poids suite à une intervention nutritionnelle, IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec 1 comorbidité	Tirzépate 5 mg (630) 10 mg (636) 15 mg (630)	Placebo (643)	72 semaines	Tirzépate 5 mg 40/630 (6,3 %)	44/643 (6,8 %)	0,74 <sup>1</sup>	Tirzépate 5 mg RR : 0,9 (0,6 à 1,4)	Aucune différence
							Tirzépate 10 mg 44/636 (6,9 %)		1,00 <sup>1</sup>	Tirzépate 10 mg RR : 1,01 (0,7 à 1,5)	
							Tirzépate 15 mg 32/630 (5,1 %)		0,19 <sup>1</sup>	Tirzépate 15 mg RR : 0,7 (0,5 à 1,2)	
Innocuité : nombre de participants ayant eu un effet indésirable gastrointestinal sérieux											
Jastreboff (USA, 2022)	ECRA	2539	Adultes non diabétiques de 18 ans ou plus avec au moins 1 échec de perte de poids suite à une intervention nutritionnelle, IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec 1 comorbidité	Tirzépate 5 mg (630) 10 mg (636) 15 mg (630)	Placebo (643)	72 semaines	Tirzépate 5 mg 11/630 (1,7 %)	7/643 (1,1 %)	0,35 <sup>1</sup>	Tirzépate 5 mg RR : 1,6 (0,6 à 4,1)	Aucune différence
							Tirzépate 10 mg 20/636 (3,1 %)		0,01 <sup>1</sup>	Tirzépate 10 mg RR : 2,9 (1,2 à 6,8)	
							Tirzépate 15 mg 21/630 (3,3 %)		0,007 <sup>1</sup>	Tirzépate 15 mg RR : 3,1 (1,3 à 7,2)	↑ significative

<sup>1</sup> 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 suivant : [https://www.medcalc.org/calc/relative\\_risk.php](https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php).

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés				
							Résultats intervention +/- ÉT	Résultats comparateur +/- ÉT	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet
Innocuité : nombre de participants ayant eu un événement fatal											
Kadowaki (Japon, 2022)	ECRA	401	Adultes asiatiques, IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> avec 2 comorbidités ou plus OU IMC 35 kg/m <sup>2</sup> ou plus avec 1 comorbidité	300	101	68 semaines	Semaglutide 2,4 mg 0/199 (0%)	0/101 (0%)			Aucune différence
							Semaglutide 1,7 mg 0/100 (0%)				
Jastreboff (USA, 2022)	ECRA	2539	Adultes non diabétiques de 18 ans ou plus avec au moins 1 échec de perte de poids suite à une intervention nutritionnelle, IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec 1 comorbidité	Tirzépatide 5 mg (630) 10 mg (636) 15 mg (630)	Placebo (643)	72 semaines	Tirzépatide 5 mg 4/630 (0,6 %)	4/643 (0,6 %)	1,00 <sup>1</sup>	n.d.	Aucune différence
							Tirzépatide 10 mg 2/636 (0,3 %)		0,69 <sup>1</sup>		
							Tirzépatide 15 mg 1/630 (0,2 %)		0,37 <sup>1</sup>		
Innocuité : nombre de participants ayant eu un effet indésirable gastrointestinal											
Kadowaki (Japon, 2022)	ECRA	401	Adultes asiatiques, IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> avec 2 comorbidités ou plus OU IMC 35 kg/m <sup>2</sup> ou plus avec 1 comorbidité	300	101	68 semaines	Semaglutide 2,4 mg 118/199 (59%)	30/101 (30%)			Aucune différence
							Semaglutide 1,7 mg 64/100 (64%)				
Innocuité : nombre de participants ayant eu une réaction au site d'injection											
Kadowaki (Japon, 2022)	ECRA	401	Adultes asiatiques, IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> avec 2 comorbidités ou plus OU IMC 35 kg/m <sup>2</sup> ou plus	300	101	68 semaines	Semaglutide 2,4 mg 4/199 (2%)	0/101 (0%)			Aucune différence
							Semaglutide 1,7 mg 0/100 (0%)				

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés					
							Résultats intervention +/- ÉT	Résultats comparateur +/- ÉT	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet	
			avec 1 comorbidité									
Jastreboff (USA, 2022)	ECRA	2539	Adultes non diabétiques de 18 ans ou plus avec au moins 1 échec de perte de poids suite à une intervention nutritionnelle, IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec 1 comorbidité	Tirzépate 5 mg (630) 10 mg (636) 15 mg (630)	Placebo (643)	72 semaines	Tirzépate 5 mg 18/630 (2,9 %)	2/643 (0,3 %)	< 0,001 <sup>1</sup>	Tirzépate 5 mg RR : 4,9 (1,1 à 20,9)	↑ significative	
							Tirzépate 10 mg 36/636 (5,7 %)			Tirzépate 10 mg RR : 9,7 (2,3 à 40,1)		
							Tirzépate 15 mg 29/630 (4,6 %)			Tirzépate 15 mg RR : 7,9 (1,9 à 32,9)		

**Abréviations :** ECRA : essai contrôlé à répartition aléatoire, ETD : estimated treatment difference from baseline, IMC : indice de masse corporelle, HbA1c : hémoglobine glyquée.

<sup>1</sup> 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 suivant : [https://www.medcalc.org/calc/relative\\_risk.php](https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php).

**Tableau E-13 Résultats supplémentaires des études primaires incluses dans les revues systématiques pour la population pédiatrique**

Auteur (année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés				
							Résultats intervention +/- ÉT	Résultats comparateur +/- ÉT	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet
Paramètre évalué : poids corporel											
Chanoine (2005)	ECRA	528	Adolescents âgés entre 12 et 16 ans avec un IMC $\geq 2$ unités au-dessus du 95 <sup>e</sup> percentile	Orlistat (n = 348)	Placébo (n = 180)	54 semaines	+0,53 kg	+3,14 kg	<0,001	-	↓ significative
Ozkan (2004)	ECRA	30	Enfants âgés entre 10 et 16 ans avec une obésité sévère (index poids pour la taille > 140%)	Orlistat (n = 15)	Placébo (n = 15)	6 à 17 mois	-6,27 $\pm$ 5,4 kg	+4,16 $\pm$ 6,45 kg	<0,001	-	↓ significative
Maahs (2006)	ECRA	34	Adolescents âgés entre 14 et 18 ans avec un IMC $\geq 85^e$ percentile pour l'âge et le sexe	Orlistat (n = 16)	Placébo (n = 18)	6 mois	Poids initial : 111,1 $\pm$ 5,1 kg	Poids initial : 114,3 $\pm$ 8,6 kg	0,54		Aucune différence
							3 mois : 107,3 $\pm$ 6,0 kg	3 mois : 112,4 $\pm$ 9,5 kg			
							6 mois : 105,6 $\pm$ 6,2 kg	6 mois : 112,7 $\pm$ 9,5 kg			
Paramètre évalué : tour de taille											
Chanoine (2005)	ECRA	528	Adolescents âgés entre 12 et 16 ans avec un IMC $\geq 2$ unités au-dessus du 95 <sup>e</sup> percentile	Orlistat (n = 348)	Placébo (n = 180)	54 semaines	-1,33 cm	+0,12 cm	<0,05	-	↓ significative
Paramètre évalué : cholestérol total											
Chanoine (2005)	ECRA	486	Adolescents âgés entre 12 et 16 ans avec un IMC $\geq 2$	Orlistat (n = 323)	Placébo (n = 163)	54 semaines	DM : +2,26 mg/dL	DM : +3,39 mg/dL	0,59	-	Aucune différence

Auteur (année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés					
							Résultats intervention +/- ÉT	Résultats comparateur +/- ÉT	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet	
			unités au-dessus du 95 <sup>e</sup> percentile									
Maahs (2006)	ECRA	34	Adolescents âgés entre 14 et 18 ans avec un IMC ≥ 85 <sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe	Orlistat (n = 16)	Placébo (n = 18)	6 mois	Initial : 155,8 ± 9,8 mg/dL	Initial : 159,3 ± 6,5 mg/dL	-	-	Calcul statistique par les auteurs insuffisant	
							3 mois : 145,1 ± 7,8 mg/dL	3 mois : 156,5 ± 6,2 mg/dL				
							6 mois : 154,7 ± 8,4 mg/dL	6 mois : 156,3 ± 9,3 mg/dL				
Zhou (2017)	ECRA	42	Enfants âgés entre 6 et 18 ans avec un diagnostic de pré-diabète	Liraglutide (n = 21)	Modifications des habitudes de vie (n = 21)	12 semaines	Initial : 4,17 ± 1,27 mmol/L	Initial : 4,19 ± 1,26 mmol/L	-	-	Calcul statistique par les auteurs insuffisant	
							3 mois : 3,80 ± 1,01 mmol/L	3 mois : 3,95 ± 1,03 mmol/L				
Tamborlane (2019)	ECRA	134	Enfants âgés entre 10 et moins de 17 ans, diabétiques de type 2 et ayant un IMC supérieur au 85 <sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe	Liraglutide (n = 66)	Placébo (n = 68)	52 semaines	Ratio par rapport à la donnée de base : 1,00 ± 0,02	Ratio par rapport à la donnée de base : 1,04 ± 0,02	-	Ratio de traitement estimé : 0,97 (0,92 à 1,03)	Aucune différence	
Kelly (2020)	ECRA	251	Enfants âgés entre 12 et moins de 18 ans et ayant un IMC supérieur au 95 <sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe	Liraglutide (n = 125)	Placébo (n = 126)	56 semaines	Ratio par rapport à la donnée de base : 1,00 ± 0,01	Ratio par rapport à la donnée de base : 0,99 ± 0,01	-	Ratio de traitement estimé : 1,01 (0,97 à 1,04)	Aucune différence	

Auteur (année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés				
							Résultats intervention +/- ÉT	Résultats comparateur +/- ÉT	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet
Paramètre évalué : LDL-C											
Chanoine (2005)	ECRA	484	Adolescents âgés entre 12 et 16 ans avec un IMC $\geq$ 2 unités au-dessus du 95 <sup>e</sup> percentile	Orlistat (n = 322)	Placébo (n = 162)	54 semaines	DM : -0,99 mg/dL	DM : +0,88 mg/dL	0,29	-	Aucune différence
Maahs (2006)	ECRA	34	Adolescents âgés entre 14 et 18 ans avec un IMC $\geq$ 85 <sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe	Orlistat (n = 16)	Placébo (n = 18)	6 mois	Initial : 87,1 $\pm$ 7,8 mg/dL	Initial : 89,6 $\pm$ 4,6 mg/dL	-	-	Calcul statistique par les auteurs insuffisant
							3 mois : 81,5 $\pm$ 7,0 mg/dL	3 mois : 89,8 $\pm$ 4,4 mg/dL			
							6 mois : 88,5 $\pm$ 6,7 mg/dL	6 mois : 85,6 $\pm$ 6,8 mg/dL			
Zhou (2017)	ECRA	42	Enfants âgés entre 6 et 18 ans avec un diagnostic de pré-diabète	Liraglutide (n = 21)	Modifications des habitudes de vie (n = 21)	12 semaines	Initial : 2,47 $\pm$ 0,96 mmol/L	Initial : 2,45 $\pm$ 1,00 mmol/L	-	-	Calcul statistique par les auteurs insuffisant
							3 mois : 2,21 $\pm$ 0,88 mmol/L	3 mois : 2,39 $\pm$ 0,66 mmol/L			
Tamborlane (2019)	ECRA	134	Enfants âgés entre 10 et moins de 17 ans, diabétiques de type 2 et ayant un IMC supérieur au 85 <sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe	Liraglutide (n = 66)	Placébo (n = 68)	52 semaines	Ratio par rapport à la donnée de base : 1,02 $\pm$ 0,02	Ratio par rapport à la donnée de base : 1,04 $\pm$ 0,04	-	Ratio de traitement estimé : 0,98 (0,89 à 1,09)	Aucune différence

Auteur (année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés				
							Résultats intervention +/- ÉT	Résultats comparateur +/- ÉT	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet
Kelly (2020)	ECRA	251	Enfants âgés entre 12 et moins de 18 ans et ayant un IMC supérieur au 95 <sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe	Liraglutide (n = 125)	Placébo (n = 126)	56 semaines	Ratio par rapport à la donnée de base : 1,00 ± 0,02	Ratio par rapport à la donnée de base : 1,00 ± 0,02	-	Ratio de traitement estimé : 1,00 (0,94 à 1,05)	Aucune différence
Paramètre évalué : HbA1c											
Maahs (2006)	ECRA	34	Adolescents âgés entre 14 et 18 ans avec un IMC ≥ 85 <sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe	Orlistat (n = 16)	Placébo (n = 18)	6 mois	Initial : 5,4 ± 0,1 %	Initial : 5,4 ± 0,1 %	0,68	-	Aucune différence
							3 mois : 5,3 ± 0,1 %	3 mois : 5,5 ± 0,1 %			
							6 mois : 5,2 ± 0,1 %	6 mois : 5,3 ± 0,1 %			
Paramètre évalué : tension artérielle systolique											
Chanoine (2005)	ECRA	527	Adolescents âgés entre 12 et 16 ans avec un IMC ≥ 2 unités au-dessus du 95 <sup>e</sup> percentile	Orlistat (n = 347)	Placébo (n = 180)	54 semaines	+1,09 mm Hg	+1,31 mm Hg	0,84	-	Aucune différence
Tamborlane (2019)	ECRA	134	Enfants âgés entre 10 et moins de 17 ans, diabétiques de type 2 et ayant un IMC supérieur au 85 <sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe	Liraglutide (n = 66)	Placébo (n = 68)	52 semaines	-	-	-	ETD : -2,07 mm Hg (-5,48 à 1,33)	Aucune différence

Auteur (année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés				
							Résultats intervention +/- ÉT	Résultats comparateur +/- ÉT	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet
Kelly (2020)	ECRA	151	Enfants âgés entre 12 et moins de 18 ans et ayant un IMC supérieur au 95 <sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe	Liraglutide (n = 125)	Placébo (n = 126)	56 semaines	-1,21 ± 0,90	0,84 ± 0,90	-	ETD : -2,05 mm Hg (-4,53 à 0,43)	Aucune différence
Paramètre évalué : taux d'abandon en raison des effets indésirables											
Chanoine (2005)	ECRA	533	Adolescents âgés entre 12 et 16 ans avec un IMC ≥ 2 unités au-dessus du 95 <sup>e</sup> percentile	Orlistat (n = 352)	Placébo (n = 181)	54 semaines	12/352 (3,4 %)	3/181 (1,7 %)	p = 0,26 <sup>1</sup>	-	Aucune différence
Ozkan (2004)	ECRA	42	Enfants âgés entre 10 et 16 ans avec une obésité sévère (index poids pour la taille > 140%)	Orlistat (n = 22)	Placébo (n = 20)	6 à 17 mois	7/22 (31,8 %)	0/20 (0 %)	p = 0,07 <sup>1</sup>	-	Aucune différence
Maahs (2006)	ECRA	40	Adolescents âgés entre 14 et 18 ans avec un IMC ≥ 85 <sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe	Orlistat (n = 20)	Orlistat (n = 20)	6 mois	2/20 (10 %)	0/20 (0 %)	p = 0,29 <sup>1</sup>	-	Aucune différence

<sup>1</sup> 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 suivant : [https://www.medcalc.org/calc/relative\\_risk.php](https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php).

Auteur (année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés				
							Résultats intervention +/- ET	Résultats comparateur +/- ET	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet
Kelly (2020)	ECRA	251	Enfants âgés entre 12 et moins de 18 ans et ayant un IMC supérieur au 95 <sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe	Liraglutide (n = 125)	Placébo (n = 126)	56 semaines	13/125 (10,4 %)	0/126 (0 %)	<0,001	-	↑ significative
Danne (2017)	ECRA	21	Adolescents âgés entre 12 et 17 ans avec un IMC ≥ 95 <sup>e</sup> percentile selon l'âge et le sexe et glycémie à jeun < 7 mmol/L	Liraglutide (n = 14)	Placébo (n = 7)	5 semaines	0/14	0/7	p = 0,75 <sup>1</sup>	-	Aucune différence
Mastrandrea (2019)	ECRA	24	Enfants âgés entre 7 et 11 ans avec un IMC ≥ 95 <sup>e</sup> percentile selon l'âge et le sexe, non diabétique	Liraglutide (n = 16)	Placébo (n = 8)	13 semaines	0/16	0/8	p = 0,75 <sup>1</sup>	-	Aucune différence
Tamborlana (2019)	ECRA	134	Enfants âgés entre 10 et moins de 17 ans, diabétiques de type 2 et ayant un IMC supérieur au 85 <sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe	Liraglutide (n = 66)	Placébo (n = 68)	52 semaines	0/66	1/68	p = 0,51 <sup>1</sup>	-	Aucune différence

<sup>1</sup> 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 suivant : [https://www.medcalc.org/calcul/relative\\_risk.php](https://www.medcalc.org/calcul/relative_risk.php).

Auteur (année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés				
							Résultats intervention +/- ET	Résultats comparateur +/- ET	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet
Paramètre évalué : taux d'abandon en raison des effets indésirables gastro-intestinaux											
Chanoine (2005)	ECRA	533	Adolescents âgés entre 12 et 16 ans avec un IMC ≥ 2 unités au-dessus du 95 <sup>e</sup> percentile	Orlistat (n = 352)	Placébo (n = 181)	54 semaines	2%	n.d.	-	-	n.d.
Ozkan (2004)	ECRA	42	Enfants âgés entre 10 et 16 ans avec une obésité sévère (index poids pour la taille > 140%)	Orlistat (n = 15)	Placébo (n = 15)	6 à 17 mois	5/22 (22,7 %)	0/20 (0 %)	p = 0,11 <sup>1</sup>	-	Aucune différence
Kelly (2020)	ECRA	251	Enfants âgés entre 12 et moins de 18 ans et ayant un IMC supérieur au 95 <sup>e</sup> percentile pour l'âge et le sexe	Liraglutide (n = 125)	Placébo (n = 126)	56 semaines	10/125 (8 %)	0/126 (0 %)	0,03 <sup>1</sup>	-	↑ significative
Paramètre évalué : pourcentage de participants ayant eu un effet indésirable (any adverse events)											
Chanoine (2005)	ECRA	533	Adolescents âgés entre 12 et 16 ans avec un IMC ≥ 2 unités au-dessus du 95 <sup>e</sup> percentile	Orlistat (n = 352)	Placébo (n = 181)	54 semaines	97%	94%	-	-	Aucune différence

<sup>1</sup> 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 suivant : [https://www.medcalc.org/calc/relative\\_risk.php](https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php).

Auteur (année)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population	Intervention (N)	Comparateur (N)	Durée du suivi	Résultats rapportés				
							Résultats intervention +/- ET	Résultats comparateur +/- ET	p	RR ou ETD + IC 95%	Direction de l'effet
Paramètre évalué : pourcentage de participants ayant eu un effet indésirable sérieux (serious adverse events)											
Chanoine (2005)	ECRA	533	Adolescents âgés entre 12 et 16 ans avec un IMC ≥ 2 unités au- dessus du 95 <sup>e</sup> percentile	Orlistat (n = 352)	Placébo (n = 181)	54 semaines	3%	3%	-	-	Aucune différence

# ANNEXE F

## Résultats des extractions des données des monographies

Tableau F-1 Extractions des données des monographiques canadiennes

Sémaglutide (Wegovy®)	Liraglutide (Saxenda®)	Naltrexone/Bupropion (Contrave <sup>MD</sup> )	Orlistat (Xenical®)
<b>SOURCE ET MISE À JOUR</b>			
Novo Nordisk, 23 novembre 2021 <a href="https://www.novonordisk.ca/content/dam/nn_corp/ca/en/products/Wegovy-product-monograph.pdf">https://www.novonordisk.ca/content/dam/nn_corp/ca/en/products/Wegovy-product-monograph.pdf</a>	Novo Nordisk, 12 juillet 2017 <a href="https://caf.novonordisk.ca/content/dam/nnco_rp/ca/fr/products/Saxenda_CI_French.pdf">https://caf.novonordisk.ca/content/dam/nnco_rp/ca/fr/products/Saxenda_CI_French.pdf</a>	Valeant Canada, 12 février 2018 <a href="https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00043849.PDF">https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00043849.PDF</a>	Hoffmann-La Roche, 18 novembre 2015 <a href="https://www.rochecanada.com/PMs/Xenical/Xenical_PM_E.pdf">https://www.rochecanada.com/PMs/Xenical/Xenical_PM_E.pdf</a>
<b>INDICATIONS</b>			
<p>Wegovy™ (semaglutide injection) is indicated as an adjunct to a reduced calorie diet and increased physical activity for chronic weight management in adult patients with an initial body mass index (BMI) of</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 kg/m<sup>2</sup> or greater (obesity), or</li> <li>• 27 kg/m<sup>2</sup> or greater (overweight) in the presence of at least one weight-related comorbidity such as hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, or obstructive sleep apnea.</li> </ul> <p>Limitations of Use</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wegovy™ should not be used in combination with any other semaglutide-containing drug (e.g. Ozempic®, Rybelsus®) or any other GLP-1 receptor agonist.</li> <li>• The efficacy and safety of Wegovy™ in combination with other products intended for weight management, including prescription drugs, over-the-counter drugs, and herbal preparations, have not been established.</li> <li>• Wegovy™ is not indicated for the treatment of Type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.</li> </ul>	<p>SAXENDA® (liraglutide) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime hypocalorique et à une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids à long terme chez les patients adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 kg/m<sup>2</sup> ou plus (obésité) ou</li> <li>• 27 kg/m<sup>2</sup> ou plus (surpoids) en présence d'au moins une maladie liée au poids (comme l'hypertension, le diabète de type 2 ou la dyslipidémie) et après l'échec d'une intervention de gestion du poids.</li> </ul> <p>Limite de l'utilité :</p> <p>1. Les données sur l'efficacité et l'innocuité cliniques du produit chez les patients ayant un IMC de 27 à 29,9 kg/m<sup>2</sup> en présence d'au moins une maladie liée au poids (comme l'hypertension, le diabète de type 2 ou la dyslipidémie) sont limitées (N = 149).</p>	<p>CONTRAVE est indiqué en complément d'un régime alimentaire hypocalorique et d'une augmentation du niveau d'activité physique pour la prise en charge du poids à long terme chez les adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 kg/m<sup>2</sup> ou plus (obèses) ou</li> <li>• 27 kg/m<sup>2</sup> ou plus (en surpoids) en présence d'au moins une comorbidité liée au surpoids (p. ex., hypertension traitée, diabète de type 2 ou dyslipidémie).</li> </ul> <p>Limites quant à l'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les effets de CONTRAVE sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'ont pas été établis.</li> <li>• L'innocuité et l'efficacité de CONTRAVE en association avec d'autres produits destinés à la perte de poids, incluant les médicaments sur ordonnance, les médicaments en vente libre et les préparations à base de plantes médicinales, n'ont pas été établies.</li> </ul>	<p>XENICAL (orlistat), when used in conjunction with a mildly hypocaloric diet, is indicated for:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obesity management including weight loss and weight maintenance</li> <li>- reducing the risk of weight regain in obese patients after prior weight loss.</li> </ul> <p>These indications for the use of XENICAL apply to obese patients with a BMI* ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> or a BMI ≥ 27 kg/m<sup>2</sup> in the presence of other risk factors (e.g., hypertension, type 2 diabetes, dyslipidemia, excess visceral fat). The weight loss induced by the combination of XENICAL and a mildly hypocaloric diet results in an improvement of risk factors and comorbidities including hypercholesterolemia, impaired glucose tolerance, hyperinsulinemia, hypertension, reduction of visceral fat and waist circumference.</p> <p>The weight loss induced by XENICAL improves glycemic control in diabetic patients and reduces the risk of developing type 2 diabetes in obese patients (BMI* ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) with impaired glucose tolerance. The effect of XENICAL on weight loss is adjunctive to that of diet and exercise. XENICAL can be used in combination with anti-diabetic agents (sulphonylureas,</p>

Sémaglutide (Wegovy®)	Liraglutide (Saxenda®)	Naltrexone/Bupropion (Contrave <sup>MD</sup> )	Orlistat (Xenical®)
			metformin, insulin) to improve blood glucose control in overweight or obese type 2 diabetes patients who are inadequately controlled on diet, exercise, and one or more of a sulphonylurea, metformin, or insulin. Pediatrics (<12 years of age): XENICAL has not been studied in pediatric patients below the age of 12 years.
<b>CONTRE-INDICATIONS</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wegovy™ is contraindicated in patients who are hypersensitive to this drug or to any ingredient in the formulation, including any non-medicinal ingredient, or component of the container.</li> <li>• Wegovy™ is contraindicated in patients with a personal or family history of medullary thyroid carcinoma (MTC) or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2).</li> <li>• Wegovy™ should not be used during pregnancy or breast-feeding</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SAXENDA® est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et chez les patients atteints du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2. Sur la base des constatations relevées chez des rongeurs, une surveillance par le dosage de la calcitonine ou une échographie thyroïdienne a été effectuée durant les essais cliniques, ce qui est susceptible d'avoir augmenté le nombre de thyroïdectomies inutiles. On ignore si la surveillance par le dosage de la calcitonine ou une échographie thyroïdienne réduira le risque de tumeur des cellules C de la thyroïde chez l'humain.</li> <li>• Patients hypersensibles au liraglutide ou à n'importe quel ingrédient de la formule.</li> <li>• Femmes enceintes ou qui allaitent.</li> </ul>	<p>CONTRAVE est contre-indiqué dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertension non maîtrisée.</li> <li>• Trouble convulsif ou antécédents de trouble convulsif.</li> <li>• Utilisation d'autres produits contenant du chlorhydrate de bupropion (notamment, sans s'y limiter, WELLBUTRIN<sup>MD</sup> SR, WELLBUTRIN<sup>MD</sup> XL et ZYBAN<sup>MD</sup>), parce que l'incidence de convulsions est reliée à la dose.</li> <li>• Diagnostic actuel ou antérieur de boulimie ou d'anorexie mentale, en raison d'un risque accru de convulsions.</li> <li>• Utilisation chronique d'agonistes des opioïdes ou opiacés (p. ex., méthadone) ou d'agonistes partiels (p. ex., buprénorphine), ou sevrage aigu des opiacés.</li> <li>• Arrêt brutal de la consommation d'alcool ou de la prise de benzodiazépines ou d'autres sédatifs ou des antiépileptiques.</li> <li>• Administration concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Il faut laisser s'écouler au moins 14 jours entre l'arrêt du traitement par IMAO et l'instauration du traitement par CONTRAVE.</li> <li>• Administration concomitante de thioridazine, un antipsychotique, puisque le bupropion peut inhiber le métabolisme de la thioridazine, ce qui</li> </ul>	<p>XENICAL (orlistat) is contraindicated in patients with chronic malabsorption syndrome, cholestasis and in patients with known hypersensitivity to XENICAL or to any component of this product.</p>

Sémaglutide (Wegovy®)	Liraglutide (Saxenda®)	Naltrexone/Bupropion (Contrave <sup>MD</sup> )	Orlistat (Xenical®)
		<p>est associé à une augmentation de la concentration de la thioridazine et à un risque potentiellement plus important d'arythmies ventriculaires graves et de mort subite.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grossesse</li> <li>• Insuffisance hépatique grave.</li> <li>• Insuffisance rénale terminale.</li> <li>• Hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant.</li> </ul>	
<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>			
<p>The therapeutic and maintenance dose of 2.4 mg semaglutide once-weekly is reached by starting with a dose of 0.25 mg and then following a dose escalation regimen, with dose increases every 4 weeks (to doses of 0.5, 1, 1.7 and 2.4 mg/week) until the therapeutic/maintenance dose of 2.4 mg once-weekly is reached after 16 weeks.</p> <p>Patients with Type 2 diabetes taking sulfonylureas or insulin have an increased risk of hypoglycemia when taking Wegovy<sup>TM</sup>. When initiating Wegovy<sup>TM</sup>, consider reducing the dose of concomitantly administered insulin or insulin secretagogues (such as sulfonylureas) to reduce the risk of hypoglycemia.</p>	<p>Pour les adultes ayant un IMC initial de 27 kg/m<sup>2</sup> ou plus, la dose d'entretien recommandée est de 3,0 mg/jour. La prise de doses quotidiennes supérieures à 3,0 mg n'est pas recommandée.</p> <p>Les doses de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg et 2,4 mg sont destinées à atténuer les symptômes gastrointestinaux au début du traitement.</p> <p>Le traitement par SAXENDA® doit être interrompu après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour si le patient n'a pas perdu au moins 5 % de son poids initial.</p>	<p>La dose quotidienne recommandée de CONTRAVE est de deux comprimés dosés à 8 mg/90 mg deux fois par jour, soit une dose totale de 32 mg/360 mg.</p>	<p>The recommended dose of XENICAL (orlistat) is one 120 mg capsule three times daily with each main meal (during or up to 1 hour after the meal). If a meal is occasionally missed or contains no fat, the dose of XENICAL may be omitted.</p>
<b>EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS</b>			
<p>In the controlled weight management trials in adults, serious adverse events were more common with Wegovy<sup>TM</sup> (9.7% vs 6.5%) compared to placebo.</p> <p>In controlled clinical trials in adults, 6.8% of patients treated with Wegovy<sup>TM</sup> and 3.2% of patients treated with placebo prematurely discontinued treatment permanently, due to adverse events.</p> <p>The most frequently reported adverse reactions in clinical trials (occurring in ≥10%</p>	<p>Durant la période de traitement principale des études sur la gestion du poids, les effets indésirables graves ont été plus fréquents avec SAXENDA® (6,3 % vs 4,6 %) et ont donné lieu plus souvent au retrait du patient avec SAXENDA® (1,2 % vs 0,7 %) qu'avec le placebo.</p> <p>Dans le cadre des essais cliniques contrôlés, 9,8 % des patients recevant SAXENDA® et 4,3 % de ceux recevant le placebo ont abandonné prématurément le traitement à cause d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents</p>	<p>Les effets indésirables les plus fréquents avec CONTRAVE (incidence ≥ 5 % et deux fois celle du placebo) ont été la nausée, la constipation, les vomissements, les étourdissements et la bouche sèche. De plus, des céphalées ont été observées plus souvent chez les patients du groupe CONTRAVE que chez ceux du groupe placebo (17,6 % vs 10,4 %).</p> <p>Dans les études cliniques, 24 % des sujets recevant CONTRAVE et 12 % des sujets recevant le placebo ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables entraînant le plus</p>	<p>Gastrointestinal symptoms are the most commonly observed treatment-emergent adverse events associated with the use of XENICAL (orlistat) in double-blind, placebo-controlled clinical trials and are primarily a manifestation of the mechanism of action.</p> <p>Oily Spotting, Flatus with Discharge, Fecal Urgency, Fatty/Oily Stool, Oily Evacuation, Increased Defecation, Fecal Incontinence. These and other commonly observed adverse reactions were generally mild and transient, and decreased during the second</p>

<b>Sémaglutide (Wegovy®)</b>	<b>Liraglutide (Saxenda®)</b>	<b>Naltrexone/Bupropion (Contrave<sup>MD</sup>)</b>	<b>Orlistat (Xenical®)</b>
<p>of Wegovy™ treated patients) were nausea (44% in Wegovy™ vs 16% in placebo), diarrhea (30% vs 16%), vomiting (24% vs 6.3%), constipation (24% vs 11%), abdominal pain (20% vs 10%), headache (16% vs 11%) and fatigue (11% vs 5.1%).</p>	<p>(survenus chez &gt; 1 % des patients sous SAXENDA®) qui ont mené à l'abandon du traitement sont les nausées (2,9 % avec SAXENDA® vs 0,2 % avec le placebo), les vomissements (1,7 % vs &lt; 0,1 %) et la diarrhée (1,4 % vs 0 %).</p>	<p>fréquemment l'abandon du traitement par CONTRAVE ont été la nausée (6 %), les céphalées (2 %), les étourdissements (1 %) et les vomissements (1 %).</p>	<p>year of treatment. Events occurred early in treatment (within 3 months) and most patients experienced only one episode. Only 3% experienced more than two episodes of any one adverse event. The incidence of these effects is directly related to the amount of dietary fat ingested and increases or decreases with the fat content of the diet.</p>

## ANNEXE G

### Remboursement dans les autres juridictions

Tableau G-1 État du remboursement des médicaments anti-obésité au Canada et dans d'autres pays

Médication		Orlistat (Xenical®)	Liraglutide (Saxenda®)	Naltrexone- bupropion (Contrave®, Mysimba®)	Sémaglutide 2,4 mg (Wegovy®)	Commentaires
<b>Canada</b>						
<b>ACMTS</b>	ACMTS, 2022; ACMTS, 2021; ACMTS, 2020	Aucune information	Non recommandé	Non recommandé	En évaluation	La fin de l'évaluation est prévue pour septembre 2022
<b>Ontario</b>	Government of Ontario, 2022	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	
<b>Alberta</b>	Government of Alberta, 2022	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	
<b>Colombie-Britannique</b>	BC PharmaCare, 2022	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	
<b>Manitoba</b>	Santé Manitoba, 2022	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	
<b>Saskatchewan</b>	Saskatchewan Drug Plan, 2022	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	
<b>Terre-Neuve et Labrador</b>	Government of Newfoundland and Labrador, 2022	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	
<b>Nouveau-Brunswick</b>	Régimes de médicaments du Nouveau-Brunswick, 2022	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	
<b>Nouvelle-Écosse</b>	Nova Scotia Pharmacare, 2022	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	
<b>Île-du-Prince-Édouard</b>	Santé Î.-P.-É., 2022	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	

Médication		Orlistat (Xenical®)	Liraglutide (Saxenda®)	Naltrexone- bupropion (Contrave®, Mysimba®)	Sémaglutide 2,4 mg (Wegovy®)	Commentaires
<b>Autres pays</b>						
<b>France</b>	HAS, 2022	Non remboursé	Non remboursé	Non autorisé	Non autorisé, en évaluation	
<b>Royaume-Uni</b>	NICE (Recommandations)	Recommandé avec conditions [NICE, 2014]	Recommandé avec conditions [NICE, 2020]  Non recommandé chez les 12 à 17 ans [NICE, 2021]	Non recommandé [NICE, 2017]	Recommandé avec conditions [NICE, 2022]	Aucune date de mentionnée
<b>Écosse</b>	Healthcare Improvement Scotland, 2022	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	En évaluation	Aucune date de mentionnée
<b>Australie</b>	PBS, 2021	Recommandé avec conditions	Non remboursé	Non remboursé	Non autorisé	
<b>Belgique</b>	INAMI, 2022	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	
<b>Nouvelle Zélande</b>	Pharmac, 2022	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	
<b>États-Unis</b>	Medicare.gov, 2022	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	Non remboursé	Les médicaments anti-obésité ne sont pas remboursés par Medicare.
<b>États-Unis (Recommandations)</b>	ICER, 2022	Aucune information	En évaluation			L'évaluation est prévue pour septembre 2022

## ANNEXE H

### Appréciation de la preuve scientifique

Les quatre critères d'appréciation suivants ont été établis pour juger de la qualité des énoncés de preuve scientifique. Chacun de ces critères est associé à des dimensions permettant de mieux circonscrire leur évaluation selon l'échelle proposée (tableau H-1).

#### Limites méthodologiques des études

Le critère des limites méthodologiques des études juge du niveau selon lequel les données des études incluses dans la synthèse de la littérature pour établir les données de l'effet d'une intervention sur un résultat d'intérêt sont exemptes de biais associés au plan (devis) et à la conduite de ces études. L'appréciation de ce critère s'effectue en considérant les dimensions suivantes :

- La **quantité d'études** incluses dans la revue systématique de la littérature pour chaque question d'évaluation. Si la revue systématique est basée sur la revue des études de synthèses (revues systématiques avec ou sans méta-analyse), le nombre d'études primaires incluses dans ces synthèses sera considéré.
- Le **plan d'étude optimal** pour répondre à la question d'évaluation associée au résultat d'intérêt. Selon l'objet de la prise de décision au niveau de la gouverne ou au niveau clinique, une question clinique ou décisionnelle peut être répondu en analysant des résultats issus de différentes sortes de plan d'études ; il peut s'agir d'études quantitatives comparatives ou non comparatives, des études qualitatives ou des études mixtes. Pour la détermination du plan d'étude optimal, voir le tableau C2.
- Les **risques de biais** incluant l'évaluation de la **qualité méthodologique des études**. Ce critère permet de juger de l'adéquation 1) du processus adopté pour mener les études selon le plan envisagé et des mesures prises par éliminer les biais potentiels ; et 2) des méthodes de mesure des résultats d'intérêt. L'évaluation du risque de biais et de la qualité méthodologique se fera en fonction des outils proposés.
- La **précision** qui renvoie au niveau de certitude de l'estimation de l'effet d'une intervention par rapport à un résultat d'intérêt.

**Tableau H-1 Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques**

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
<p><b>Qualité méthodologique des études</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La quantité d'études incluses dans la synthèse de données.</li> <li>• Le plan d'étude optimal pour répondre à la question d'évaluation.</li> <li>• Le risque de biais/respect des critères méthodologiques.</li> <li>• La précision (taille optimale de l'échantillon et puissance statistique)</li> </ul>	<p><b>Qualité très élevée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais</li> </ul> <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais</li> </ul> <p><b>Qualité élevée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Une ou deux études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais</li> <li>✓ Une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés pour la question d'évaluation ou clinique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais</li> </ul> <p><b>Qualité modérée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de moyenne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais</li> <li>✓ Une ou deux études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais</li> </ul> <p><b>Qualité faible</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais</li> <li>✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais</li> <li>✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais</li> </ul>
<p><b>Cohérence des études</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La cohérence dans l'effet de l'intervention, en considérant la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure.</li> <li>• La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures</li> </ul>	<p><b>Cohérence très élevée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Toutes les études sont cohérentes</li> </ul> <p><b>Cohérence élevée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée</li> </ul> <p><b>Cohérence modérée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ L'incohérence reflète une véritable incertitude relativement à la question clinique.</li> </ul> <p><b>Cohérence faible</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Les études sont incohérentes</li> </ul> <p><b>Sans objet</b> (1 seule étude)</p>

Critère d'appréciation	Échelles d'appréciation
<p><b>Impact clinique ou organisationnel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'importance clinique/organisationnelle/sociale de l'effet.</li> <li>• L'atteinte des objectifs d'intervention.</li> </ul>	<p><b>Impact très élevé</b> ✓ L'impact clinique des résultats est très grand</p> <p><b>Impact élevé</b> ✓ L'impact clinique des résultats est substantiel ou important.</p> <p><b>Impact modéré</b> ✓ L'impact clinique des résultats est modéré.</p> <p><b>Impact faible</b> ✓ L'impact clinique des études est limité ou insuffisant.</p>
<p><b>La généralisabilité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La similarité entre les populations et les contextes à l'étude et ceux ciblés.</li> <li>• La possibilité d'adaptation de l'intervention.</li> </ul>	<p><b>Généralisabilité/transférabilité très élevée</b> ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude sont les mêmes que la population et le contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population et au contexte cibles.</p> <p><b>Généralisabilité/transférabilité élevée</b> ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude sont similaires à la population et au contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population et au contexte cibles avec quelques mises en garde.</p> <p><b>Généralisabilité/transférabilité modérée</b> ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude diffèrent de la population et du contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population et au contexte cibles, mais ils pourraient être appliqués de façon judicieuse à la population et au contexte ciblés.</p> <p><b>Généralisabilité/transférabilité faible</b> ✓ La population étudiée et le contexte de l'étude diffèrent de la population et du contexte ciblés. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population et au contexte cibles; il est difficile de juger s'il est judicieux de les appliquer à la population ciblée.</p>

**Tableau H-2 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du sémaglutide chez l'adulte**

Question d'évaluation #1 : Efficacité du sémaglutide chez l'adulte							
Population : Adultes avec une obésité (IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids							
Intervention : Sémaglutide							
Comparaison : Placébo ou modifications du mode de vie							
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Réduction du poids en pourcentage	N = 4 822 1 RS (5 ECRA) + 1 ECRA	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Élevée	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : analyse <i>post-hoc</i> d'une RS et un ECRA <b>Risque de biais</b> : Données manquantes. <b>Précision</b> : Bonne	Élevé	
			Cohérence	Très élevée			Les 2 études diminuent le poids d'environ 11% à dose maximale.
			Impact clinique de l'intervention	Élevée			L'impact clinique est en faveur du sémaglutide et l'amplitude de l'effet est élevée.
			Généralisabilité	Élevée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , une des études comprend une population asiatique uniquement, grande majorité de femmes dans les études.
Proportion de personnes ayant une réduction du poids de 5% ou plus	N = 4 822 1 RS (5 ECRA) + 1 ECRA	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Élevée	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : analyse <i>post-hoc</i> d'une RS et un ECRA <b>Risque de biais</b> : Données manquantes. <b>Précision</b> : Bonne	Élevé	
			Cohérence	Modérée			Les 2 études montrent un effet favorable, mais l'amplitude de l'effet n'est pas identique.
			Impact clinique de l'intervention	Élevée			L'impact clinique est en faveur du sémaglutide et l'amplitude de l'effet est élevée.
			Généralisabilité	Élevée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , une des études comprend une population asiatique uniquement, grande majorité de femmes dans les études.
Proportion de personnes ayant une réduction du poids de 10% ou plus	N = 4 822 1 RS (5 ECRA) + 1 ECRA	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Élevée	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : analyse <i>post-hoc</i> d'une RS et un ECRA <b>Risque de biais</b> : Données manquantes. <b>Précision</b> : Bonne	Élevé	
			Cohérence	Modérée			Les 2 études montrent un effet favorable, mais l'amplitude de l'effet n'est pas comparable.
			Impact clinique de l'intervention	Élevée			L'impact clinique est en faveur du sémaglutide et l'amplitude de l'effet est élevée.
			Généralisabilité	Élevée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , une des études comprend une population asiatique uniquement, grande majorité de femmes dans les études.

Question d'évaluation #1 : Efficacité du sémaglutide chez l'adulte						
<b>Population :</b> Adultes avec une obésité (IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids						
<b>Intervention :</b> Sémaglutide						
<b>Comparaison :</b> Placébo ou modifications du mode de vie						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de
<b>Score de qualité de vie</b>	N = 4 182 1 RS (4 ECRA)	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> analyse <i>post-hoc</i> d'une RS <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. <b>Précision:</b> Bonne	Modéré
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est en faveur du sémaglutide et l'amplitude de l'effet est faible, mais les auteurs de la RS suggèrent qu'il s'agit d'un paramètre important.	
			Généralisabilité	Élevée	Adultes avec un IMC médian d'environ 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.	
<b>Réduction de l'HbA1c</b>	N = 1 849 1 RS (3 ECRA)	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> analyse <i>post-hoc</i> d'une RS <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. Preuve indirecte. <b>Précision:</b> imprécision selon les auteurs	Faible
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique n'est pas en faveur du sémaglutide.	
			Généralisabilité	Faible	Majorité de patients non diabétiques	
<b>LDL-C</b>	N = 803 1 RS (1 ECRA)	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> analyse <i>post-hoc</i> d'une RS <b>Risque de biais :</b> 1 seule étude. <b>Précision:</b> Résultats indirects et imprécis	Faible
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique n'est pas en faveur du sémaglutide.	
			Généralisabilité	Faible	Manque de preuve.	
<b>Tension artérielle</b>	N = 3810 1 RS (4 ECRA)	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> analyse <i>post-hoc</i> d'une RS <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. <b>Précision:</b> Résultats indirects et imprécis	Faible
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est en faveur du sémaglutide, mais l'amplitude de l'effet est faible.	
			Généralisabilité	Faible	Peu de sujets avec hypertension.	

**Tableau H-3 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du liraglutide chez l'adulte**

Question d'évaluation #1 : Efficacité du liraglutide chez l'adulte						
Population : Adultes avec une obésité (IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids						
Intervention : Liraglutide						
Comparaison : Placébo ou modification du mode de vie						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Réduction du poids en pourcentage	N = 6 449 1 RS (18 ECRA) + 1 ECRA	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : analyse <i>post-hoc</i> d'une RS et un ECRA <b>Risque de biais</b> : Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. Données manquantes. <b>Précision</b> : Bonne	Modéré
			Cohérence	Élevée	Les 2 études diminuent le poids d'environ 4 à 5 % à dose maximale.	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est en faveur du liraglutide et l'amplitude de l'effet est modérée.	
			Généralisabilité	Élevée	Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.	
Proportion de personnes ayant une réduction du poids de 5% ou plus	N = 6 102 1 RS (10 ECRA) + 2 ECRA	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Élevée	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : analyse <i>post-hoc</i> d'une RS et un ECRA <b>Risque de biais</b> : Données manquantes. <b>Précision</b> : Bonne	Modérée
			Cohérence	Modérée	Les 3 études montrent un effet significatif, mais l'ampleur n'est pas comparable (OR varient entre 2.5 et 21,72)	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est en faveur du liraglutide et l'amplitude de l'effet est modérée.	
			Généralisabilité	Élevée	Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.	
Proportion de personnes ayant une réduction du poids de 10% ou plus	N = 6 102 1 RS (10 ECRA) + 2 ECRA	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Élevée	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : analyse <i>post-hoc</i> d'une RS et un ECRA <b>Risque de biais</b> : Données manquantes. <b>Précision</b> : Bonne	Modérée
			Cohérence	Modérée	Les 2 études montrent un effet significatif et l'ampleur est comparable, mais une 3 <sup>e</sup> étude de petite envergure ne montre pas de différence significative.	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est en faveur du liraglutide et l'amplitude de l'effet est modérée.	
			Généralisabilité	Élevée	Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.	

Question d'évaluation #1 : Efficacité du liraglutide chez l'adulte						
Population : Adultes avec une obésité (IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids						
Intervention : Liraglutide						
Comparaison : Placébo ou modification du mode de vie						
Paramètres de	Nombre de	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de
Score de qualité de vie	N = 4 516 1 RS (4 ECRA)	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : analyse <i>post-hoc</i> d'une RS Risque de biais : Faible. Précision: Bonne	Élevé
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Élevée	L'impact clinique est en faveur du liraglutide et l'amplitude de l'effet est modérée.	
			Généralisabilité	Élevée	Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.	
Réduction de l'HbA1c	N = 6 007 1 RS (12 ECRA)	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : analyse <i>post-hoc</i> d'une RS Risque de biais : Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. Preuve indirecte. Précision: Bonne	Faible
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est en faveur du liraglutide mais l'amplitude de l'effet est minimal.	
			Généralisabilité	Faible	Majorité de patients non diabétiques	
LDL-C	N = 775 1 RS (6 ECRA)	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : revue systématique Risque de biais : Preuve indirecte. Précision: Faible	Faible
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique n'est pas en faveur du liraglutide.	
			Généralisabilité	Faible	Peu de sujets avec dyslipidémie.	
Tension artérielle	N = 5 498 1 RS (10 ECRA)	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : revue systématique Risque de biais : Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. Preuve indirecte. Précision: Bonne	Faible
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est en faveur du liraglutide mais l'amplitude de l'effet est faible à modérée.	
			Généralisabilité	Faible	Peu de sujets avec hypertension.	

**Tableau H-4 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du naltrexone/bupropion chez l'adulte**

Question d'évaluation #1 : Efficacité du naltrexone/bupropion chez l'adulte							
<b>Population :</b> Adultes avec une obésité (IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids <b>Intervention :</b> Naltrexone/bupropion <b>Comparaison :</b> Placébo ou modification du mode de vie							
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Réduction du poids en pourcentage	N = 9 949 1 RS (6 ECRA)	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. <b>Précision:</b> Bonne	Modéré	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Modérée			L'impact clinique est en faveur du naltrexone-bupropion, mais l'amplitude de l'effet est modérée.
			Généralisabilité	Élevée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.
Proportion de personnes ayant une réduction du poids de 5% ou plus	N = 4 348 1 RS (6 ECRA)	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. <b>Précision:</b> Bonne	Modéré	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Modérée			L'impact clinique est en faveur du naltrexone-bupropion, mais l'amplitude de l'effet est modérée.
			Généralisabilité	Élevée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.
Proportion de personnes ayant une réduction du poids de 10% ou plus	N = 4 348 1 RS (6 ECRA)	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. <b>Précision:</b> Bonne	Modéré	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Modérée			L'impact clinique est en faveur du naltrexone-bupropion, mais l'amplitude de l'effet est modérée.
			Généralisabilité	Élevée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.

<b>Question d'évaluation #1 : Efficacité du naltrexone/bupropion chez l'adulte</b>							
<b>Population :</b> Adultes avec une obésité (IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids							
<b>Intervention :</b> Naltrexone/bupropion							
<b>Comparaison :</b> Placébo ou modification du mode de vie							
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Score de qualité de vie</b>	N = 3 695 1 RS (4 ECRA)	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. <b>Précision:</b> Bonne	Modéré	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Modérée			L'impact clinique est en faveur du naltrexone-bupropion, mais l'amplitude de l'effet est faible à modérée.
			Généralisabilité	Élevée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.
<b>Réduction de l'HbA1c</b>	N = 505 1 RS (1 ECRA)	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Preuve indirecte. <b>Précision:</b> Imprécis selon les auteurs	Faible	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique n'est pas en faveur du naltrexone-bupropion.
			Généralisabilité	Faible			Manque de preuve.
<b>LDL-C</b>	N = 4 348 1 RS (6 ECRA)	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Preuve indirecte. <b>Précision:</b> Imprécis selon les auteurs	Faible	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique n'est pas en faveur du naltrexone-bupropion.
			Généralisabilité	Faible			Peu de sujets avec dyslipidémie dans les études.
<b>Tension artérielle</b>	N = 9 949 1 RS (6 ECRA)	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. Preuve indirecte. <b>Précision:</b> Imprécis selon les auteurs	Faible	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique n'est pas en faveur du naltrexone-bupropion.
			Généralisabilité	Faible			Peu de sujets avec hypertension artérielle dans les études.

**Tableau H-5 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de l'orlistat chez l'adulte**

Question d'évaluation #1 : Efficacité de l'orlistat chez l'adulte						
<b>Population :</b> Adultes avec une obésité (IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids <b>Intervention :</b> Orlistat <b>Comparaison :</b> Placébo ou modification du mode de vie						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Réduction du poids en pourcentage	N = 16 964 1 RS (57 ECRA)	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. <b>Précision:</b> Bonne	Modéré
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est en faveur de l'orlistat mais l'amplitude de l'effet est faible à modérée.	
			Généralisabilité	Élevée	Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.	
Proportion de personnes ayant une réduction du poids de 5% ou plus	N = 13 751 1 RS (26 ECRA)	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. <b>Précision:</b> Bonne	Modéré
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est en faveur de l'orlistat mais l'amplitude de l'effet est faible à modérée.	
			Généralisabilité	Élevée	Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.	
Proportion de personnes ayant une réduction du poids de 10% ou plus	N = 13 751 1 RS (26 ECRA)	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. Preuve indirecte. <b>Précision:</b> Bonne	Modéré
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est en faveur de l'orlistat mais l'amplitude de l'effet est faible à modérée.	
			Généralisabilité	Élevée	Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.	

<b>Question d'évaluation #1 : Efficacité de l'orlistat chez l'adulte</b>						
<b>Population :</b> Adultes avec une obésité (IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids						
<b>Intervention :</b> Orlistat						
<b>Comparaison :</b> Placébo ou modification du mode de vie						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
<b>Score de qualité de vie</b>	N = 360 1 RS (2 ECRA)	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Faible. <b>Précision:</b> Imprécis selon les auteurs	Modérée
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique n'est pas en faveur de l'orlistat.	
			Généralisabilité	Modérée	Plus petit nombre de participants	
<b>Réduction de l'HbA1c</b>	N = 4 216 1 RS (17 ECRA)	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Très faible	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. Preuve indirecte. Risque de biais de publication selon les auteurs. <b>Précision:</b> Bonne	Très faible
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Très faible	L'impact clinique est en faveur de l'orlistat mais l'amplitude de l'effet est très faible (en-deçà de 0,5 %).	
			Généralisabilité	Faible	Peu de sujets diabétiques dans les études.	
<b>LDL-C</b>	N = 11 007 1 RS (40 ECRA)	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. Preuve indirecte. <b>Précision:</b> Bonne	Faible
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est en faveur de l'orlistat mais l'amplitude de l'effet est modérée.	
			Généralisabilité	Faible	Peu de sujets avec dyslipidémie dans les études.	

Question d'évaluation #1 : Efficacité de l'orlistat chez l'adulte						
<b>Population :</b> Adultes avec une obésité (IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids <b>Intervention :</b> Orlistat <b>Comparaison :</b> Placébo ou modification du mode de vie						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Tension artérielle	N = 5 953 1 RS (20 ECRA)	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. Preuve indirecte. <b>Précision:</b> Bonne	Faible
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est en faveur de l'orlistat, mais l'amplitude de l'effet est faible à modérée.	
			Généralisabilité	Faible	Peu de sujets avec hypertension dans les études.	

**Tableau H-6 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du tirzépate chez l'adulte**

Question d'évaluation #1 : Efficacité du tirzépate chez l'adulte						
<b>Population :</b> Adultes avec une obésité (IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec une comorbidité) <b>Intervention :</b> Tirzépate et modification du mode de vie <b>Comparaison :</b> Placébo et modification du mode de vie						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Réduction du poids en pourcentage	N = 2539 (1 ECRA)	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> ECRA <b>Risque de biais :</b> biais de détection possible en raison de l'ampleur de l'effet et des réactions au site d'injection. Risque de biais de publication. <b>Précision:</b> Bonne	Élevé
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Très élevée	L'impact clinique est en faveur du tirzépate et l'ampleur est très grande	
			Généralisabilité	Élevée	Adultes avec un IMC élevé (38 kg/m <sup>2</sup> en moyenne), ayant eu un échec après au moins une tentative de perte de poids sans médication, 2/3 avec comorbidités liées au poids. Population assez jeune et majoritairement caucasienne.	
Proportion de personnes ayant une réduction du poids de 5% ou plus	N = 2539 (1 ECRA)	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> ECRA <b>Risque de biais :</b> biais de détection possible en raison de l'ampleur de l'effet et des réactions au site d'injection. Risque de biais de publication. <b>Précision:</b> Bonne	Élevé
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Très élevée	L'impact clinique est en faveur du tirzépate et l'ampleur est très grande	
			Généralisabilité	Élevée	Adultes avec un IMC élevé (38 kg/m <sup>2</sup> en moyenne), ayant eu un échec après au moins une tentative de perte de poids sans médication, 2/3 avec comorbidités liées au poids. Population assez jeune et majoritairement caucasienne.	

Question d'évaluation #1 : Efficacité du tirzépate chez l'adulte						
<b>Population :</b> Adultes avec une obésité (IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec une comorbidité)						
<b>Intervention :</b> Tirzépate et modification du mode de vie						
<b>Comparaison :</b> Placébo et modification du mode de vie						
Paramètres de	Nombre de	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de
<b>Proportion de personnes ayant une réduction du poids de 10% ou plus</b>	N = 2539 (1 ECRA)	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Élevée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> ECRA <b>Risque de biais :</b> biais de détection possible en raison de l'ampleur de l'effet et des réactions au site d'injection. Risque de biais de publication. <b>Précision:</b> Bonne	Élevé
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Très élevée	L'impact clinique est en faveur du tirzépate et l'ampleur est très grande	
			Généralisabilité	Élevée	Adultes avec un IMC élevé (38 kg/m <sup>2</sup> en moyenne), ayant eu un échec après au moins une tentative de perte de poids sans médication, 2/3 avec comorbidités liées au poids. Population assez jeune et majoritairement caucasienne.	
<b>Score de qualité de vie</b>	Le score de qualité de vie n'a pas été mesuré dans le cadre d'une étude sur le tirzépate en obésité		Insuffisant			
<b>Réduction de l'HbA1c</b>	Le taux d'HbA1c n'a pas été mesuré dans le cadre d'une étude sur le tirzépate en obésité		Insuffisant			
<b>LDL-C</b>	N = 2539 (1 ECRA))	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> ECRA <b>Risque de biais :</b> biais de détection possible en raison de l'ampleur de l'effet et des réactions au site d'injection. Risque de biais de publication. <b>Précision:</b> Bonne	Modéré
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est en faveur du tirzépate et l'ampleur est modérée	
			Généralisabilité	Élevée	Adultes avec un IMC élevé (38 kg/m <sup>2</sup> en moyenne), ayant eu un échec après au moins une tentative de perte de poids sans médication, 2/3 avec comorbidités liées au poids. Population assez jeune et majoritairement caucasienne.	

Question d'évaluation #1 : Efficacité du tirzépate chez l'adulte						
<b>Population :</b> Adultes avec une obésité (IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec une comorbidité)						
<b>Intervention :</b> Tirzépate et modification du mode de vie						
<b>Comparaison :</b> Placébo et modification du mode de vie						
Paramètres de	Nombre de	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de
Tension artérielle	N = 2539 (1 ECRA))	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> ECRA <b>Risque de biais :</b> biais de détection possible en raison de l'ampleur de l'effet et des réactions au site d'injection. Risque de biais de publication. <b>Précision:</b> Bonne	Modéré
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	L'impact clinique est en faveur du tirzépate et l'ampleur est modérée	
			Généralisabilité	Élevée	Adultes avec un IMC élevé (38 kg/m <sup>2</sup> en moyenne), ayant eu un échec après au moins une tentative de perte de poids sans médication, 2/3 avec comorbidités liées au poids. Population assez jeune et majoritairement caucasienne.	

**Tableau H-7 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du liraglutide en pédiatrie**

Question d'évaluation #1 : Efficacité du liraglutide en pédiatrie							
Population : personne de moins de 18 ans avec un IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> ou > 85e percentile, avec ou sans diabète de type 2							
Intervention : liraglutide							
Comparaison : placebo avec ou sans intervention sur le mode de vie							
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Réduction de l'IMC	N = 493 1 RS (6 ECRA)	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Élevée	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : revue systématique et analyse <i>post-hoc</i> d'un ECRA <b>Risque de biais</b> : Faible (études de petites tailles, durée du suivi court et variable) <b>Précision</b> : Modérée (manque de puissance)	Modéré	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique est en faveur du liraglutide, mais l'amplitude de l'effet est faible à modérée et le paramètre évalué n'est pas idéal en pédiatrie.
			Généralisabilité	Élevée			Population assez représentative
Réduction du poids	N = 493 1 RS (6 ECRA)	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Élevée	<b>Quantité d'études</b> : une étude <b>Plan d'étude</b> : revue systématique <b>Risque de biais</b> : Faible (études de petites tailles, durée du suivi court et variable) <b>Précision</b> : Modéré (manque de puissance)	Modéré	
			Cohérence	s.o.			Une étude
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique est en faveur du liraglutide, mais l'amplitude de l'effet est faible.
			Généralisabilité	Élevée			Population assez représentative
Réduction du score z de l'IMC	N = 493 1 RS (6 ECRA)	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Élevée	<b>Quantité d'études</b> : une étude <b>Plan d'étude</b> : revue systématique <b>Risque de biais</b> : Faible (études de petites tailles, durée du suivi court et variable) <b>Précision</b> : Modéré (manque de puissance)	Modéré	
			Cohérence	s.o.			Une étude
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique est en faveur du liraglutide, mais l'amplitude de l'effet est faible.
			Généralisabilité	Élevée			Population assez représentative

Question d'évaluation #1 : Efficacité du liraglutide en pédiatrie						
Population : personne de moins de 18 ans avec un IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> ou > 85e percentile, avec ou sans diabète de type 2						
Intervention : liraglutide						
Comparaison : placebo avec ou sans intervention sur le mode de vie						
Paramètres de	Nombre de	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de
Réduction de l'HbA1c	N = 197 1 RS (3 ECRA)	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité d'études : une étude Plan d'étude : revue systématique Risque de biais : Faible (études de petite taille, durée du suivi court et variable) Précision: Modéré (manque de puissance, intervalle de confiance large)	Modéré
			Cohérence	s.o.	Une étude	
			Impact clinique de l'intervention	Élevée	L'impact clinique est en faveur du liraglutide, mais l'amplitude de l'effet est importante (1,05%).	
			Généralisabilité	Modérée	Population peu représentative car résistants à l'insuline seulement	
LDL-C	N = 385 2 ECRA	Aucune différence statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : ECRA Risque de biais : Modéré (études de petite taille, âges et caractéristiques des participants variables et durée de suivi court pour l'une des études) Précision: Modéré (manque de puissance)	Modéré
			Cohérence	Élevée	Les 3 études ne montrent aucune différence	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique n'est pas en faveur du liraglutide.	
			Généralisabilité	Faible	Enfants diabétiques de type 2 plutôt rare	
Tension artérielle systolique	N = 385 2 ECRA	Aucune différence statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : ECRA Risque de biais : Faible (études de petite taille) Précision: Modéré (manque de puissance, intervalles de confiance plutôt larges)	Modéré
			Cohérence	Élevée	Les 2 études ne montrent aucune différence, mais la même tendance.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique n'est pas en faveur du liraglutide.	
			Généralisabilité	Faible	Enfants diabétiques de type 2 plutôt rare	

**Tableau H-8 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de l'orlistat en pédiatrie**

Question d'évaluation #1 : Efficacité de l'orlistat en pédiatrie							
Population : personne de moins de 21 ans avec IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>							
Intervention : orlistat							
Comparaison : placebo							
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Réduction de l'IMC	N = 608 1 RS (3 ECRA)	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Élevée	<b>Quantité d'études</b> : une étude <b>Plan d'étude</b> : revue systématique <b>Risque de biais</b> : Faible (études de petites tailles, durée du suivi court et variable) <b>Précision</b> : Modérée (manque de puissance)	Modéré	
			Cohérence	s.o.			Une étude
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique est en faveur de l'orlistat, mais l'amplitude de l'effet est faible (-0,87 kg/m <sup>2</sup> )
			Généralisabilité	Faible			Population peu représentative
Réduction du poids	N = 592 3 ECRA	Diminution statistiquement significative du gain de poids	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : ECRA <b>Risque de biais</b> : Modéré (taux d'abandon important) <b>Précision</b> : Modéré (manque de puissance)	Faible	
			Cohérence	Faible			L'effet observé dans les 3 études est différent. Un ECRA totalisant 30 participants montrent une diminution statistiquement significative du poids, de l'ordre de 6,27 kg avec l'usage d'orlistat, alors qu'un ECRA ne montre aucune différence statistique et un autre montre une réduction statistiquement significative du gain de poids avec l'usage d'orlistat.
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique n'est pas en faveur de l'orlistat.
			Généralisabilité	Modérée			Population assez représentative
Réduction du tour de taille	N = 528 1 ECRA	Diminution statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : ECRA <b>Risque de biais</b> : Modéré (taux d'abandon important) <b>Précision</b> : Modéré (manque de puissance)	Modéré	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique est en faveur de l'orlistat, mais l'amplitude de l'effet est faible.
			Généralisabilité	Modérée			Population assez représentative

Question d'évaluation #1 : Efficacité de l'orlistat en pédiatrie							
Population : personne de moins de 21 ans avec IMC $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>							
Intervention : orlistat							
Comparaison : placebo							
Paramètres de	Nombre de sujets	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de	
Réduction du score z de l'IMC	Aucune étude sélectionnée n'évaluait ce paramètre.		Qualité méthodologique	s.o.	Quantité d'études : s.o. Plan d'étude : s.o. Risque de biais : s.o. Précision: s.o.	Insuffisant	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	s.o.			
			Généralisabilité	s.o.			
HbA1c	N = 34 1 ECRA		Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRA Risque de biais : Élevé (taux d'abandon important, petite taille de l'étude, durée de suivi 6 mois) Précision: Modéré (manque de puissance)	Faible	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique n'est pas en faveur de l'orlistat.
			Généralisabilité	Modérée			Population assez représentative
LDL-C	N = 484 1 ECRA	Aucune différence statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRA Risque de biais : Modéré (taux d'abandon important) Précision: Modéré (manque de puissance)	Modéré	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique n'est pas en faveur de l'orlistat.
			Généralisabilité	Modérée			Population assez représentative
Tension artérielle systolique	N = 527 1 ECRA	Aucune différence statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRA Risque de biais : Modéré (taux d'abandon important) Précision: Modéré (manque de puissance)	Modéré	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique n'est pas en faveur de l'orlistat.
			Généralisabilité	Modérée			Population assez représentative

**Tableau H-9 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité du sémaglutide et du naltrexone-bupropion en pédiatrie**

Question d'évaluation #1 : Efficacité du sémaglutide et du naltrexone/bupropion en pédiatrie		
Intervention	Preuve scientifique	Niveau de preuve
Semaglutide	Aucune étude n'a été repérée en pédiatrie.	Insuffisant
Naltrexone-bupropion	Aucune étude n'a été repérée en pédiatrie.	Insuffisant

**Tableau H-10 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du sémaglutide chez l'adulte**

Question d'évaluation #2 : Innocuité du sémaglutide chez l'adulte							
Population : Adultes avec une obésité (IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids							
Intervention : Sémaglutide							
Comparaison : Placébo ou modification du mode de vie							
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
Arrêt du traitement en raison d'effets indésirables	N = 4 822 1 RS (5 ECRA) + 1 ECRA	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Élevée	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : analyse <i>post-hoc</i> d'une revue systématique et ECRA <b>Risque de biais</b> : Faible. <b>Précision</b> : Bonne	Modéré	
			Cohérence	Modérée			Les 2 études n'obtiennent pas le même résultat (l'ECRA de petite taille ne démontre aucune différence statistiquement significative)
			Impact clinique de l'intervention	Modérée			L'impact clinique est plutôt en défaveur du sémaglutide.
			Généralisabilité	Élevée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.
Nombre d'événements gastro-intestinaux (total)	N = 4 822 1 RS (5 ECRA) + 1 ECRA	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études</b> : 2 études <b>Plan d'étude</b> : : analyse <i>post-hoc</i> d'une revue systématique et ECRA <b>Risque de biais</b> : Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. <b>Précision</b> : Bonne	Modéré	
			Cohérence	Modérée			Les 2 études n'obtiennent pas le même résultat (l'ECRA de petite taille ne démontre aucune différence statistiquement significative)
			Impact clinique de l'intervention	Modérée			L'impact clinique est plutôt en défaveur du sémaglutide.
			Généralisabilité	Élevée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.

Question d'évaluation #2 : Innocuité du sémaglutide chez l'adulte							
Population : Adultes avec une obésité (IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids							
Intervention : Sémaglutide							
Comparaison : Placébo ou modification du mode de vie							
Paramètres de	Nombre de	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de	
Nombre d'effets indésirables gastrointestinaux sérieux	N = 2764 1 RS (2 ECRA)	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : analyse <i>post-hoc</i> d'une revue systématique Risque de biais : Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. Précision: Très faible	Faible	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique n'est pas en défaveur du sémaglutide
			Généralisabilité	Élevée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.
Arrêt du traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux	N = 401 1 ECRA	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRA Risque de biais : Petit nombre de patients Précision: Manque de puissance	Faible	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique n'est pas en défaveur du sémaglutide.
			Généralisabilité	Faible			Population asiatique uniquement
Nombre d'effets indésirables sérieux	N = 401 1 ECRA	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRA Risque de biais : Petit nombre de patients Précision: Manque de puissance	Faible	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique n'est pas en défaveur du sémaglutide.
			Généralisabilité	Faible			Population asiatique uniquement

**Tableau H-11 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du liraglutide chez l'adulte**

Question d'évaluation #2 : Innocuité du liraglutide chez l'adulte							
<b>Population :</b> Adultes avec une obésité (IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids <b>Intervention :</b> Liraglutide <b>Comparaison :</b> Placébo ou modification du mode de vie							
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Arrêt du traitement en raison d'effets indésirables</b>	N = 6 219 1 RS (16 ECRA)	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Élevée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Faible. <b>Précision:</b> Bonne	Élevé	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Élevée			L'impact clinique est en défaveur du liraglutide.
			Généralisabilité	Élevée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.
<b>Nombre d'événements gastro-intestinaux (total)</b>	N = 6 232 1 RS (16 ECRA)	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. <b>Précision:</b> Bonne	Modéré	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Modérée			L'impact clinique est en défaveur du liraglutide.
			Généralisabilité	Élevée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.
<b>Nombre d'effets indésirables gastro-intestinaux sérieux</b>	N = 4314 1 RS (6 ECRA)	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> analyse <i>post-hoc</i> d'une revue systématique <b>Risque de biais :</b> Faible. <b>Précision:</b> Imprécis selon les auteurs	Modéré	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique n'est pas en défaveur du liraglutide
			Généralisabilité	Élevée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.

Question d'évaluation #2 : Innocuité du liraglutide chez l'adulte						
<b>Population :</b> Adultes avec une obésité (IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids						
<b>Intervention :</b> Liraglutide						
<b>Comparaison :</b> Placébo ou modification du mode de vie						
Paramètres de	Nombre de	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de
<b>Arrêt du traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux</b>	Aucune étude sélectionnée n'évaluait ces paramètres.					Insuffisant
<b>Nombre d'effets indésirables sérieux</b>	N = 156 1 ECRA	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> ECRA <b>Risque de biais :</b> Population plus âgée, comorbidités inconnues (diabète). 1 seule étude. <b>Précision:</b> Manque de puissance	Faible
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Aucune différence significative n'a été observée.	
			Généralisabilité	Modérée	Adultes entre 18 et 74 ans, comorbidités inconnues.	

**Tableau H-12 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du naltrexone-bupropion chez l'adulte**

<b>Question d'évaluation #2 : Innocuité du naltrexone/bupropion chez l'adulte</b>							
<b>Population :</b> Adultes avec une obésité (IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids							
<b>Intervention :</b> Naltrexone/bupropion							
<b>Comparaison :</b> Placébo ou modification du mode de vie							
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Arrêt du traitement en raison d'effets indésirables</b>	N = 10 191 1 RS (7 ECRA)	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. <b>Précision:</b> Bonne	Modéré	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Élevée			L'impact clinique est en défaveur du naltrexone-bupropion.
			Généralisabilité	Modérée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.
<b>Nombre d'événements gastro-intestinaux (total)</b>	N = 9 949 1 RS (6 ECRA)	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. <b>Précision:</b> Bonne	Modéré	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Élevée			L'impact clinique est en défaveur du naltrexone-bupropion.
			Généralisabilité	Modérée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.
<b>Nombre d'effets indésirables gastrointestinaux sérieux</b>	N = 1406 1 RS (2 ECRA)	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Faible	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. Risque de biais de publication. <b>Précision:</b> Faible	Faible	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique n'est pas en défaveur du naltrexone-bupropion
			Généralisabilité	Élevée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.

<b>Question d'évaluation #2 : Innocuité du naltrexone/bupropion chez l'adulte</b>						
<b>Population :</b> Adultes avec une obésité (IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids						
<b>Intervention :</b> Naltrexone/bupropion						
<b>Comparaison :</b> Placébo ou modification du mode de vie						
<b>Paramètres de</b>	<b>Nombre de sujets</b>	<b>Résultats</b>	<b>Appréciation de la qualité de la preuve scientifique</b>			<b>Niveau de</b>
<b>Arrêt du traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux</b>	Aucune étude sélectionnée n'évaluait ces paramètres.					Insuffisant
<b>Nombre d'effets indésirables sérieux</b>	Aucune étude sélectionnée n'évaluait ces paramètres.					Insuffisant

**Tableau H-13 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de l'orlistat chez l'adulte**

Question d'évaluation #2 : Innocuité de l'orlistat chez l'adulte							
<b>Population :</b> Adultes avec une obésité (IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids <b>Intervention :</b> Orlistat <b>Comparaison :</b> Placébo ou modification du mode de vie							
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve	
			Critères	Appréciation	Commentaires		
<b>Arrêt du traitement en raison d'effets indésirables</b>	N = 15 692 1 RS (47 ECRA)	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Élevée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Faible. <b>Précision:</b> Bonne	Élevé	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Élevée			L'impact clinique est en défaveur de l'orlistat.
			Généralisabilité	Modérée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.
<b>Nombre d'événements gastro-intestinaux (total)</b>	N = 14 232 1 RS (39 ECRA)	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Hétérogénéité, les études variaient dans les caractéristiques de la population et la durée du suivi. <b>Précision:</b> Bonne	Modéré	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Élevée			L'impact clinique est en défaveur de l'orlistat.
			Généralisabilité	Modérée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.
<b>Nombre d'effets indésirables gastrointestinaux sérieux</b>	N = 4942 1 RS (10 ECRA)	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Faible. <b>Précision:</b> Faible	Modéré	
			Cohérence	s.o.			
			Impact clinique de l'intervention	Faible			L'impact clinique n'est pas en défaveur de l'orlistat
			Généralisabilité	Modérée			Adultes avec un IMC variable, souvent moins de 35 kg/m <sup>2</sup> , grande majorité de femmes dans les études.

<b>Question d'évaluation #2 : Innocuité de l'orlistat chez l'adulte</b>						
<b>Population :</b> Adultes avec une obésité (IMC au moins 27 kg/m <sup>2</sup> ), quelle que soit les comorbidités et complications liées au poids						
<b>Intervention :</b> Orlistat						
<b>Comparaison :</b> Placébo ou modification du mode de vie						
<b>Paramètres de résultat</b>	<b>Nombre de sujets</b>	<b>Résultats</b>	<b>Appréciation de la qualité de la preuve scientifique</b>			<b>Niveau de</b>
<b>Arrêt du traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux</b>		Aucune étude sélectionnée n'évaluait ces paramètres.				Insuffisant
<b>Nombre d'effets indésirables sérieux</b>		Aucune étude sélectionnée n'évaluait ces paramètres.				Insuffisant

**Tableau H-14 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du tirzépate chez l'adulte**

Question d'évaluation #2 : Innocuité du tirzépate chez l'adulte						
<b>Population :</b> Adultes avec une obésité (IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec une comorbidité)						
<b>Intervention :</b> Tirzépate et modification du mode de vie						
<b>Comparaison :</b> Placébo et modification du mode de vie						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
<b>Arrêt du traitement en raison d'effets indésirables</b>	N = 2539 (1 ECRA)	Augmentation statistiquement significative (pour le 10 mg et le 15 mg) Aucune différence significative pour le 5 mg	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> ECRA <b>Risque de biais :</b> biais de détection possible en raison de l'ampleur de l'effet et des réactions au site d'injection. Risque de biais de publication. <b>Précision:</b> Bonne	Modéré
			Cohérence	s.o.	Il est attendu que la dose la plus faible puisse être mieux tolérée	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est en défaveur du tirzépate et l'ampleur est faible	
			Généralisabilité	Élevée	Adultes avec un IMC élevé (38 kg/m <sup>2</sup> en moyenne), ayant eu un échec après au moins une tentative de perte de poids sans médication, 2/3 avec comorbidités liées au poids. Population assez jeune et majoritairement caucasienne.	
<b>Nombre d'événements gastro-intestinaux (total)</b>	Les résultats sont présentés pour chaque effet indésirable séparément et ne permettent pas d'apprécier la qualité de la preuve sur l'ensemble de ce paramètre d'intérêt					Insuffisant
<b>Nombre d'effets indésirables gastrointestinaux sérieux</b>	N = 2539 (1 ECRA)	Augmentation statistiquement significative (pour le 10 mg et le 15 mg) Aucune différence significative pour le 5 mg	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> ECRA <b>Risque de biais :</b> biais de détection possible en raison de l'ampleur de l'effet et des réactions au site d'injection. Risque de biais de publication. <b>Précision:</b> Bonne	Modéré
			Cohérence	s.o.	Il est attendu que la dose la plus faible puisse être mieux tolérée	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique est en défaveur du tirzépate et l'ampleur est faible	

Question d'évaluation #2 : Innocuité du tirzépate chez l'adulte						
<b>Population :</b> Adultes avec une obésité (IMC au moins 30 kg/m <sup>2</sup> ou 27 kg/m <sup>2</sup> avec une comorbidité)						
<b>Intervention :</b> Tirzépate et modification du mode de vie						
<b>Comparaison :</b> Placébo et modification du mode de vie						
Paramètres de	Nombre de sujets	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de
			Généralisabilité	Élevée	Adultes avec un IMC élevé (38 kg/m <sup>2</sup> en moyenne), ayant eu un échec après au moins une tentative de perte de poids sans médication, 2/3 avec comorbidités liées au poids. Population assez jeune et majoritairement caucasienne.	
<b>Arrêt du traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux</b>		Les résultats sont présentés pour chaque effet indésirable séparément et ne permettent pas d'apprécier la qualité de la preuve sur l'ensemble de ce paramètre d'intérêt				Insuffisant
<b>Nombre d'effets indésirables sérieux</b>	N = 2539 (1 ECRA)	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 1 étude <b>Plan d'étude :</b> ECRA <b>Risque de biais :</b> biais de détection possible en raison de l'ampleur de l'effet et des réactions au site d'injection. Risque de biais de publication. <b>Précision:</b> Moyenne	Modéré
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'impact clinique n'est pas en défaveur du tirzépate	
			Généralisabilité	Élevée	Adultes avec un IMC élevé (38 kg/m <sup>2</sup> en moyenne), ayant eu un échec après au moins une tentative de perte de poids sans médication, 2/3 avec comorbidités liées au poids. Population assez jeune et majoritairement caucasienne.	

**Tableau H-15 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du liraglutide en pédiatrie.**

Question d'évaluation #2 : Innocuité du liraglutide en pédiatrie						
Population : personne de moins de 18 ans avec un IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> ou > 85e percentile, avec ou sans diabète de type 2						
Intervention : liraglutide						
Comparaison : placebo avec ou sans intervention sur le mode de vie						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Abandon en raison d'effets indésirables	N = 247 4 ECRA	Augmentation statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études :</b> 4 <b>Plan d'étude :</b> ECRA <b>Risque de biais :</b> études de petites tailles, durée du suivi court et variable <b>Précision:</b> Faible (manque de puissance)	Faible
			Cohérence	Faible	Une étude sur 151 participants montre une augmentation statistiquement significative alors que 3 ECRA sur 179 participants montrent un taux d'abandon de 0 % dans le groupe intervention.	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est en défaveur du liraglutide, mais l'amplitude de l'effet est faible à modérée.	
			Généralisabilité	Modérée	Population assez représentative, mais	
Nausée	N = 493 1 RS (6 ECRA)	Augmentation statistiquement significative.	Qualité méthodologique	Élevée	<b>Quantité d'études :</b> une étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Faible (études de petites tailles, durée du suivi court et variable) <b>Précision:</b> Modérée (manque de puissance)	Modéré
			Cohérence	s.o.	Une étude	
			Impact clinique de l'intervention	Modérée	L'impact clinique est en défaveur du liraglutide, mais l'amplitude de l'effet est faible à modérée.	
			Généralisabilité	Elevée	Population assez représentative	
Diarrhée	N = 493 1 RS (6 ECRA)	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Élevée	<b>Quantité d'études :</b> une étude <b>Plan d'étude :</b> revue systématique <b>Risque de biais :</b> Faible (études de petites tailles, durée du suivi court et variable) <b>Précision:</b> Modérée (manque de puissance)	Modéré
			Cohérence	s.o.	Une étude	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Différence non significative.	
			Généralisabilité	Elevée	Population assez représentative	

Question d'évaluation #2 : Innocuité du liraglutide en pédiatrie							
Population : personne de moins de 18 ans avec un IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> ou > 85e percentile, avec ou sans diabète de type 2							
Intervention : liraglutide							
Comparaison : placebo avec ou sans intervention sur le mode de vie							
Paramètres de	Nombre de	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de	
<b>Vomissement</b>	N = 493 1 RS (6 ECRA)	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Élevée	<b>Quantité d'études</b> : une étude <b>Plan d'étude</b> : revue systématique <b>Risque de biais</b> : Faible (études de petites tailles, durée du suivi court et variable) <b>Précision</b> : Modérée (manque de puissance)	Modéré	
			Cohérence	s.o.			Une étude
			Impact clinique de l'intervention	Faible			Différence non significative.
			Généralisabilité	Elevée			Population assez représentative
<b>Douleur abdominale</b>	N = 493 1 RS (6 ECRA)	Aucune différence significative	Qualité méthodologique	Élevée	<b>Quantité d'études</b> : une étude <b>Plan d'étude</b> : revue systématique <b>Risque de biais</b> : Faible (études de petites tailles, durée du suivi court et variable) <b>Précision</b> : Modérée (manque de puissance)	Modéré	
			Cohérence	s.o.			Une étude
			Impact clinique de l'intervention	Faible			Bien que statistiquement significatif, les auteurs rapportent que ce n'est pas cliniquement significatif.
			Généralisabilité	Elevée			Population assez représentative

**Tableau H-16 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de l'orlistat en pédiatrie.**

Question d'évaluation #2 : Innocuité de l'orlistat en pédiatrie						
Population : personne de moins de 21 ans avec IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>						
Intervention : orlistat						
Comparaison : placebo						
Paramètres de résultat	Nombre de sujets (nombre d'études)	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Taux d'abandon en raison d'effets indésirables	N = 615 3 ECRA	Aucune différence statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études</b> : 3 études <b>Plan d'étude</b> : ECRA <b>Risque de biais</b> : Modéré (taux d'abandon important) <b>Précision</b> : Faible à modéré (manque de puissance) La proportion de participants ayant abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable n'est pas semblable dans les 3 études (3,4 vs 10 vs 31,8 %). L'impact clinique n'est pas en défaveur de l'orlistat statistiquement, bien que la proportion de participants ayant abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable tende à être plus élevée dans le groupe orlistat.	Faible
			Cohérence	Faible		
			Impact clinique de l'intervention	Faible		
			Généralisabilité	Modérée		
Pourcentage de participants ayant eu un effet indésirable	N = 533 1 ECRA	Aucune différence statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : ECRA <b>Risque de biais</b> : Modéré (taux d'abandon important) <b>Précision</b> : Modéré (manque de puissance) L'impact clinique n'est pas en défaveur de l'orlistat, les 2 groupes ont rapporté un taux similaire d'effets indésirables.	Modéré
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Faible		
			Généralisabilité	Modérée		
Pourcentage de participants ayant eu un effet indésirable sérieux	N = 533 1 ECRA	Aucune différence statistiquement significative	Qualité méthodologique	Modérée	<b>Quantité d'études</b> : 1 étude <b>Plan d'étude</b> : ECRA <b>Risque de biais</b> : Modéré (taux d'abandon important) <b>Précision</b> : Modéré (manque de puissance) L'impact clinique n'est pas en défaveur de l'orlistat, bien qu'il y ait eu un événement sérieux probablement lié au médicament.	Faible
			Cohérence	s.o.		
			Impact clinique de l'intervention	Faible		
			Généralisabilité	Modérée		

Question d'évaluation #2 : Innocuité de l'orlistat en pédiatrie							
Population : personne de moins de 21 ans avec IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>							
Intervention : orlistat							
Comparaison : placebo							
Paramètres de	Nombre de	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de	
<b>Nausée</b> <b>Diarrhée</b> <b>Vomissement</b> <b>Douleur abdominale</b>	N = 608 1 RS (3 ECRA)	Les données sont insuffisantes pour conclure, aucune méta-analyse effectuée sur l'innocuité.	Qualité méthodologique	s.o.	<b>Quantité d'études</b> : s.o. <b>Plan d'étude</b> : s.o. <b>Risque de biais</b> : s.o. <b>Précision</b> : s.o.	Insuffisant	
			Cohérence	s.o.			s.o.
			Impact clinique de l'intervention	s.o.			s.o.
			Généralisabilité	s.o.			s.o.

**Tableau H-17 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité du sémaglutide et du naltrexone/bupropion en pédiatrie.**

Question d'évaluation #2 : Innocuité du sémaglutide et du naltrexone/bupropion en pédiatrie		
Intervention	Preuve scientifique	Niveau de preuve
Semaglutide	Aucune étude n'a été retenue en pédiatrie.	Insuffisant
Naltrexone-bupropion	Aucune étude n'a été retenue en pédiatrie.	Insuffisant

# ANNEXE I

## Pharmacoéconomie

**Tableau I-1 Stratégie de repérage d'informations scientifiques – Bases de données bibliographiques**

### Sites Web et autres sources

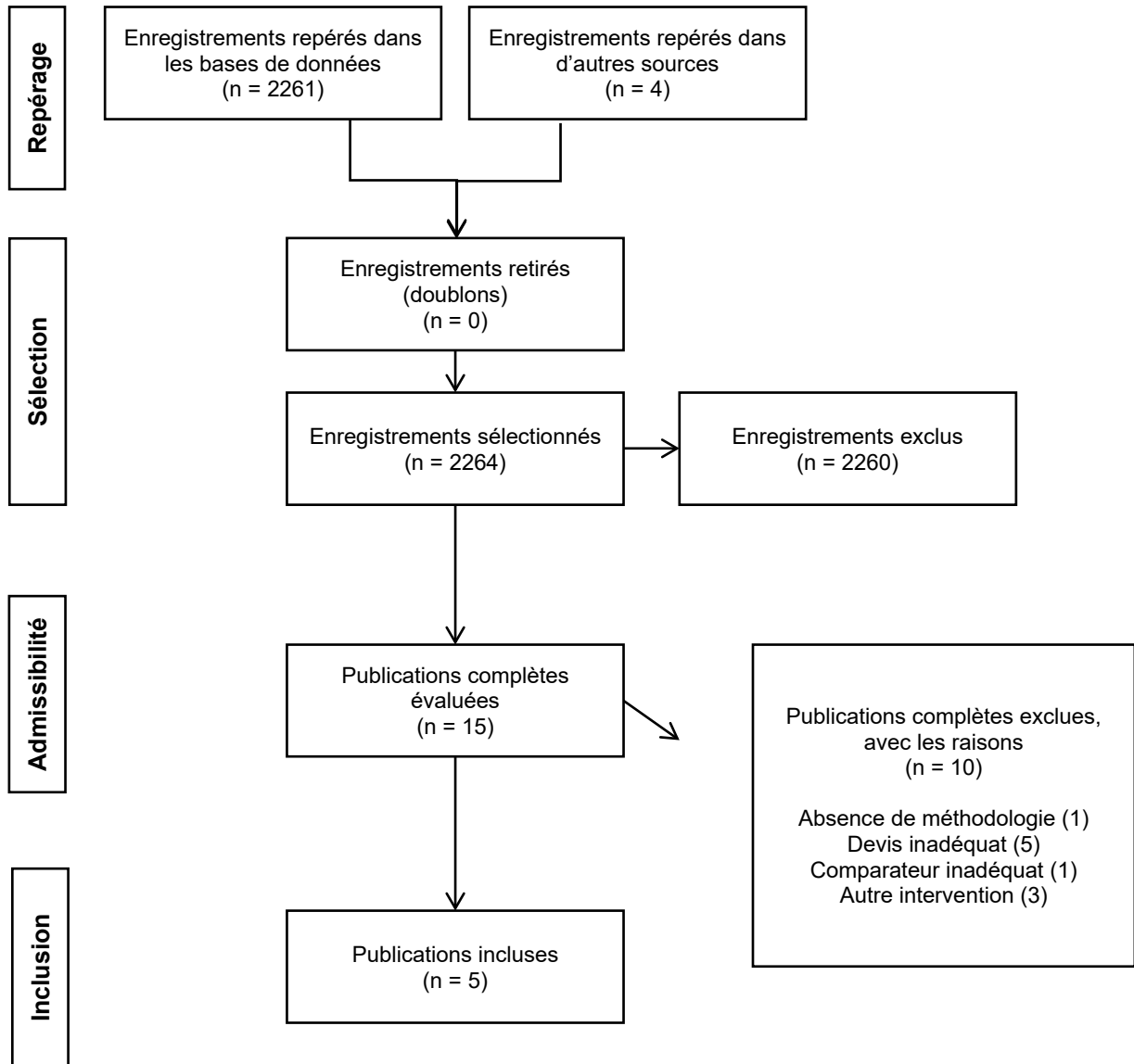
Date de la consultation : avril 2022

Limites : 2017 - ; anglais, français

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database	
1	(adipose tissue hyperplasia OR adipositas OR body weight OR bodyweight OR corpulency OR fat overload syndrome OR obese OR obesitas OR obesity).ti,kw
2	(anti obesity agent* OR anti obesity drug* OR antiobesity agent* OR antiobesity drug* OR weight loss agent* OR weight loss drug*).ti,kw
3	(drugs lowered body weight OR lowering weight OR medication* OR pharmacotherap* OR reducing weight OR weight change* OR weight control OR weight loss OR weight lowering agent* OR weight lowering drug* OR weight management OR weight reducing).ti,kw
4	OR/2-3
5	(alli OR orlistat OR orlistat OR Ro-18-0647 OR Ro 180647 OR Ro180647 OR THLP OR tetrahydrolipastatin OR tetrahydrolipstatin OR xenical).ti,kw
6	(enteroglucagon* OR glucagon like immunoreactivity OR glucagon-like peptide* OR glucagon-like polypeptide* OR gut glucagon OR nn 9535 OR nn9535 OR ozempic OR rybelsus OR semaglutide OR wegovy).ti,kw
7	(liraglutide OR NN 2211 OR NN2211 OR nnc 90 1170 OR nnc90 1170 OR saxenda OR victoza).ti,kw
8	(addex 1000 OR addex1000 OR antaxon* OR celupan OR depade OR en-1639a OR en1639a OR en-1669a OR n cyclopropylmethylnoroxymorphone OR nalerona OR nalorex OR naltrel OR naltrexone OR nemexin OR nodict OR nutrexon OR phaltrexia OR pti 901 OR pti901 OR re-via OR regental OR revez OR revia OR trexan OR um 792 OR um792 OR vivitrex OR vivitrol).ti,kw
9	(amfebutamone OR aplenzin OR budeprion OR buprion OR bupropin OR bupropion OR bupropion OR buxon OR bw 323 OR bw 323u66 OR bw323 OR bw323u66 OR contrave OR forfivo OR mysimba OR nb 32 OR nb32 OR odranal OR quomen OR wellbatrin OR wellbutrin OR zyban OR zyntabac).ti,kw
10	8 AND 9
11	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 10
12	(obesity ADJ2 treatment*).ti,kw
13	((primary care OR primary health care OR primary healthcare) ADJ5 (method* OR procedure* OR technic* OR technique*).ti,kw
14	(behavior change* OR behavior intervention* OR behavior modification* OR behavior psychotherap* OR behavior therap* OR behavior training OR behavior treatment* OR behavioral change* OR behavioral intervention* OR behavioral modification* OR behavioral psychotherap* OR behavioral therap* OR behavioral training OR behavioral treatment* OR behaviour change* OR behaviour intervention* OR behaviour modification* OR behaviour psychotherap* OR behaviour therap* OR behaviour training OR behaviour treatment* OR behavioral change* OR behavioral intervention* OR behavioral modification* OR behavioural psychotherap* OR behavioural therap* OR behavioural training OR behavioural treatment* OR conditioning therap*).ti,kw
15	(diet intervention* OR diet modification* OR diet therap* OR diet treatment* OR dietary intervention* OR dietary modification* OR dietary restriction* OR dietary therap* OR dietary treatment* OR nutrition therap* OR nutritional therap* OR restriction diet* OR restrictive diet*).ti,kw
16	(effort OR exercise OR exertion OR fitness training OR fitness work-out OR fitness workout OR physical activity OR physical work-out OR physical workout).ti,kw
17	(lifestyle change* OR lifestyle intervention* OR lifestyle modification* OR life style change* OR life style intervention* OR life style modification*).ti,kw
18	OR/13-17
19	1 AND (11 OR 18)
20	12 OR 19

21	(algorithm* OR best evidence OR (best ADJ3 practice*) OR clinical path OR clinical paths OR (clinical ADJ3 pathway*) OR clinical protocol* OR committee opinion* OR CPG OR CPGs OR consensus OR (critical ADJ3 pathway*) OR gold standard* OR guidance* OR guideline* OR guide line* OR policy statement* OR position statement* OR practical guide* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR practice standard* OR recommendation* OR standard care* OR standard of care OR standards of care).ti,kw OR standard*.ti,kw
22	(HTA OR HTAs OR evidence base* OR evidence report* OR evidence synthesis OR evidence syntheses OR meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta regression* OR metaregression* OR meta review* OR metareview* OR meta synthesis OR metasynthesis OR overview of review* OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR search* OR research*)) OR research evidence* OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassessment* OR umbrella review*).ti,kw OR (review.tw. AND ((medline OR pubmed) AND (cinahl OR cochrane OR embase OR psycinfo)).ti,kw.)
23	OR/21-22
24	(comparison stud* OR groups OR placebo* OR random* OR rct OR rcts OR "rct's" OR sham OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (mask* OR blind* OR dumm*)) OR trial).ti,kw
25	20 AND 23
26	limit 25 to yr="2017 -Current"
27	20 AND 24
28	limit 27 to yr="2017 -Current"
29	28 NOT 26
30	26 OR 28

Figure I-1 Diagramme de flux : Pharmacoéconomie



**Tableau I-2 Liste des documents retenus pour répondre à la question sur les aspects pharmacoéconomiques**

<b>Médicaments anti-obésité d'intérêt inclus dans les études</b>	<b>Population</b>	<b>Référence</b>	<b>Type d'étude</b>
Orlistat, Naltrexone/Bupropion, Liraglutide 3 mg	Adultes	Finkelstein EA et Verghese NR. Incremental cost-effectiveness of evidence-based non-surgical weight loss strategies. Clin Obes 2019;9(2):e12294.	Analyse coût/utilité
Orlistat, Naltrexone/Bupropion, Liraglutide 3 mg, Sémaglutide 0.4 – 1 mg	Adulte	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.	Analyse coût/utilité
Liraglutide 3 mg	Adulte	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Liraglutide for managing overweight and obesity. Technology appraisal guidance [TA664]. Londres, Angleterre : NICE; 2020.	Recommandation élaborée à partir d'une analyse de coût/utilité
Sémaglutide 2,4 mg	Adulte	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Semaglutide for managing overweight and obesity. Final appraisal document. Londres, Angleterre : NICE; 2022.	Recommandation élaborée à partir d'une analyse de coût/utilité, non publiée (draft)
Sémaglutide 2,4 mg, Liraglutide 3 mg, Naltrexone/Bupropion	Adulte	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.	Analyse coût/utilité non publiée (draft)

**Tableau I-3 Liste des documents exclus pour répondre à la question sur les aspects pharmacoéconomiques**

Référence	Raison d'exclusion
Boyers, D., et al. (2021). "Cost-effectiveness of bariatric surgery and non-surgical weight management programmes for adults with severe obesity: a decision analysis model." <i>International Journal of Obesity</i> 45(10): 2179-2190.	Pas d'intervention pharmacologique incluse dans l'analyse.
Chen, F., et al. (2019). "Ten-year Medicare budget impact of increased coverage for anti-obesity intervention." <i>Journal of Medical Economics</i> 22(10): 1096-1104.	Analyse d'impact budgétaire et non efficience.
Ding, Y., et al. (2021). "Economic value of nonsurgical weight loss in adults with obesity." <i>Journal of Managed Care &amp; Specialty Pharmacy</i> 27(1): 37-50.	Étude de cohorte et non efficience
Dohayan Al-Dohayan, A., et al. (2021). "Cost effectiveness of bariatric surgery in patients with obesity related comorbidities: A retrospective study." <i>Journal of Family Medicine &amp; Primary Care</i> 10(12): 4418-4422.	Pas d'intervention pharmacologique incluse dans l'analyse.
Hu, Y., et al. (2022). "Cost-effectiveness analysis of 4 GLP-1RAs in the treatment of obesity in a US setting." <i>Annals of Translational Medicine</i> 10(3): 152.	Liraglutide et sémaglutide non évalués aux bonnes doses pour le traitement de l'obésité.
Kabiri, M., et al. (2021). "Simulating the Fiscal Impact of Anti-Obesity Medications as an Obesity Reduction Strategy." <i>Inquiry</i> 58: 46958021990516.	Étude d'impact fiscal et non efficience.
Mosikian, A. A., et al. (2022). "Prediction scale of response to liraglutide therapy as the method for increase of treatment efficacy in type 2 diabetes." <i>Future Science OA</i> 8(3): FSO779.	Pas une étude pharmacoéconomique
Olivieri AV, et al. (2022). The Cost-effectiveness of Subcutaneous Semaglutide 2.4mg Injection in the Management of Obesity in Canada Using the Core Obesity Model. Presented at the ISPOR US conference, 15th–18th May 2022, virtual platform. Disponible à : <a href="https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/intl2022-3463/116310">https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/intl2022-3463/116310</a> . (consulté le 2022-04-28)	Non publié (abstract seulement)
Papamargaritis, D., et al. (2020). "Effectiveness and cost of integrating a pragmatic pathway for prescribing liraglutide 3.0 mg in obesity services (STRIVE study): study protocol of an open-label, real-world, randomised, controlled trial." <i>BMJ Open</i> 10(2): e034137.	Protocole de real-world evidence.
Wan, B., et al. (2019). "Cost-Effectiveness of Bariatric Surgery versus Medication Therapy for Obese Patients with Type 2 Diabetes in China: A Markov Analysis." <i>Journal of Diabetes Research</i> 2019: 1341963.	Comparateur inadéquat (chirurgie bariatrique).

**Tableau I-4 Caractéristiques des études pharmacoéconomiques publiées selon la grille CHEERS**

<b>Finkelstein et Verghese, 2019, USA</b>	
<b>Titre</b>	<i>Incremental cost-effectiveness of evidence-based non-surgical weight loss strategies</i>
<b>Contexte</b>	Given the consensus that excess weight is a chronic disease, many have argued that third-party payers should finance obesity treatments as they would any other condition. In many countries, this means assessing the evidence for a treatment's value for money, alongside its safety and efficacy.
<b>Objectif</b>	The objective of this study is to provide an analysis of the incremental cost-effectiveness of all evidence-based and commercially available, non-surgical weight loss interventions for adult populations.
<b>Pertinence</b>	These results will be informative to payers considering reimbursement for non-surgical weight loss interventions.
<b>Population</b>	Participants were adults (≥18 years) with BMI above 25 kg/m <sup>2</sup> . Studies were mostly carried out in the United States.
<b>Interventions</b>	Commercial non-surgical intervention, FDA-approved (weight management strategies, pharmacotherapy, intragastric balloon) Five pharmaceutical products (Alli [over-the-counter Orlistat], Xenical [Orlistat], Contrave [Naltrexone-bupropion], Belviq [Lorcaserin]) and Saxenda 3 mg [Liraglutide]), two lifestyle modification programmes (Weight Watchers Meetings and Weight Watchers Online), one food replacement and lifestyle programme (Jenny Craig) and one intragastric balloon system (Orbera), one study for Qsymia (Phentermine-topiramate) in our review, since no other trial was available. All but Weight Watchers Online showed statistically significant weight loss at 12 months and thus were included in the cost-effectiveness analysis.
<b>Comparateur</b>	Interventions comparées entre elles
<b>Perspective</b>	Payer perspective
<b>Horizon temporel</b>	4 years
<b>Taux d'actualisation</b>	3,5 %
<b>Paramètre d'efficacité des interventions</b>	Weight loss was the primary outcome, measured as the mean difference in weight loss between the treatment and control group 12 months after baseline (kg).
<b>Valeur du paramètre d'efficacité</b>	Weight loss was converted to QALYs gained in a four-step process. 0.0024 QALY/kg perdu, basé sur la littérature. Les données d'efficacité sont tirées des ECRA pour chaque intervention (revue systématique de la littérature, méthode expliquée)
<b>Valeur des ressources et des coûts</b>	Costs : Weight loss medication and physician visit costs (178 \$) for pharmaceutical products. Wholesale acquisition prices for pharmaceutical products available by prescription were sourced from RedBook on 28 November 2017. All intervention costs were reduced to ITT costs for the cost effectiveness analysis, calculated by averaging the ITT costs for the first 12 months of all included studies for a particular intervention.
<b>Devise, années, taux de conversion</b>	USD 2017
<b>Modèle</b>	N/A
<b>Hypothèses</b>	Costs are incurred only in the first year as the intervention is delivered in this period. However, benefits of the intervention are expected to last 3 years post-intervention cessation. costs and effectiveness followed a normal distribution.

<b>Finkelstein et Verghese, 2019, USA</b>	
	All intervention costs were reduced to ITT costs for the cost effectiveness analysis, calculated by averaging the ITT costs for the first 12 months of all included studies for a particular intervention. For example, if attrition between baseline and 12 months was 25% for Intervention A, the authors assume that those who drop out do so half way through the last check in and the subsequent check in, thus they assigned 6 months costs for them. For the remaining 75% of the sample (ie, completers), they assumed full 1-year costs.
<b>Analyses de sous-groupes (caractérisation de l'hétérogénéité)</b>	N/A
<b>Caractérisation de l'effet de distribution</b>	N/A
<b>Caractérisation de l'incertitude et paramètres d'évaluation</b>	<p>We performed two one-way sensitivity analyses and a probabilistic sensitivity analysis.</p> <p>In the first sensitivity analysis, we altered costs of interventions individually to observe the cost at which an intervention would become cost-effective at the ACER and ICER thresholds of \$50 000, a commonly cited threshold, keeping QALY gain constant.</p> <p>In the second sensitivity analysis, we changed the duration of residual benefits from linear decay over 3 years to linear decay over 1 year.</p> <p>Finally, we ran a 1000 iteration probabilistic sensitivity analysis on the base-case scenario to account for uncertainty in output when varying key model inputs simultaneously.</p> <p>Mean costs were taken as the ITT costs and standard deviations were assumed to be 12.5% of ITT costs.</p>
<b>Caractérisation de l'engagement des personnes affectées par l'étude (patients, cliniciens, décideurs, payeurs)</b>	N/A
<b>Résultats principaux</b>	<p>All interventions except Weight Watchers Meetings (ICER: \$30 071/additional QALY gained), Qsymia (ICER: \$117 219/additional QALY gained) and Jenny Craig (ICER: \$369 000/additional QALY gained) were more expensive and less effective than the next most expensive intervention (ie, dominated).</p> <p>ACERs in terms of cost per QALY gained over 4 years ranged from \$30 071 (95% CI: 19 642-45 700) per QALY gained over 4 years for Weight Watchers Meetings to \$479 177 (95% CI: 354 893-612 461) per QALY gained over 4 years for Saxenda.</p>
<b>Effet de l'incertitude</b>	<p>To meet the ACER threshold, some interventions required only modest price reductions (Alli's cost would need to be lowered from \$615 to \$545), whereas others would require large reductions (Saxenda prices would need to drop from \$11 644 to \$1215). To be incrementally cost-effective based on ICERs, price reductions would need to be even larger. For instance, Saxenda's annual price would need to drop from \$11 644 to \$934.</p> <p>In our secondary one-way sensitivity analysis, we changed the duration of residual benefits from linear decay over 3 years to linear decay over 1 year. All ACERs and ICERs increased by almost double the base case. Only Weight Watchers Meetings remains close to the cost-effectiveness threshold of \$50 000 per QALY.</p> <p>Analyse probabiliste : When WTP is very low, Weight Watchers Meetings is likely to be the most cost-effective intervention, given its low cost. At WTP = \$50 000, Weight Watchers Meetings is the most cost-effective intervention in 94% of the simulations. As WTP increases, interventions with higher effectiveness are more likely to be cost-effective.</p>
<b>Effet de l'engagement des personnes affectées par l'étude (patients,</b>	N/A

<b>Finkelstein et Verghese, 2019, USA</b>	
<b>cliniciens, décideurs, payeurs)</b>	
<b>Conclusion générale des auteurs</b>	Only Weight Watchers Meeting, Qsymia and Jenny Craig were non-dominated interventions. For all other interventions, weight loss could be achieved at lower costs through one or a combination of these three strategies.
<b>Limites méthodologiques rapportées par les auteurs</b>	Because intervention effects were not based on a single trial, uncontrolled differences between interventions and control participants across studies could have resulted in bias of unknown direction. Another limitation is that each study used a different control intervention. Furthermore, this analysis is based on clinical trials that are 12 months in duration. These factors tend to increase both costs and effectiveness within trials. Substantial attrition, ranging from 17% to 49%, which is more likely among those who are least successful at losing weight. A further limitation is that our CEA model did not account for cost savings due to reductions in medical expenditures that are likely to result from maintaining a lower weight. This suggests that our CEA results may be conservative. All costs in the analysis were considered from the US perspective Included only published studies, which may have introduced publication bias.
<b>Financement de l'étude</b>	Publication of the manuscript will be funded by an internal grant from Duke-NUS Medical School.
<b>Conflits d'intérêt</b>	E.A.F. is on the Scientific Advisory Board of Weight Watchers and has previously served as a consultant to Apollo Endosurgery, Jenny Craig and Vivus, Inc.

<b>Lee et al., 2020, USA</b>	
<b>Titre</b>	<i>The cost-effectiveness of pharmacotherapy and lifestyle intervention in the treatment of obesity</i>
<b>Contexte</b>	The Food and Drug Administration (FDA) has approved several pharmacotherapies to treat overweight and obesity. As more agents enter the market, comparative efficacy and economic burdens are difficult to discern.
<b>Objectif</b>	The purpose of this study is to compare and analyse the cost effectiveness of six pharmacotherapies and intensive lifestyle intervention in patients with mild obesity (BMI between 30 and 35) classification (BMIs 30 to 35 kg m <sup>-2</sup> ).
<b>Pertinence</b>	NR
<b>Population</b>	75% females and initial age of 40 based on patient populations in the clinical trials. Initial BMI was 32.5 kg m <sup>-2</sup> , representing the midpoint BMI within the mildly obese
<b>Interventions</b>	Seven strategies : intensive lifestyle intervention (ILI), phentermine/topiramate (7.5/46 mg daily), liraglutide (3.0 mg daily), semaglutide (0.4 mg daily), orlistat (120 mg TID), lorcaserin (10 mg BID), and phentermine (37.5 mg daily).
<b>Comparateur</b>	No treatment
<b>Perspective</b>	Payer perspective
<b>Horizon temporel</b>	The model extended to 1, 3, and 5 years in order to estimate weight loss maintenance
<b>Taux d'actualisation</b>	3 %
<b>Paramètre d'efficacité des interventions</b>	Monthly ΔBMI, year 1 Monthly ΔBMI, years 2 to 5
<b>Valeur du paramètre d'efficacité</b>	ΔQALY/ΔBMI : A QOL constant of 0.0056 quality-adjusted life years (QALYs) gained per BMI unit lost was used based on prior literature.

<b>Lee et al., 2020, USA</b>	
	<p>For the model input, weight change was converted to rate of BMI change using average baseline weight and BMI values in the trial cohort. Weight loss in the ILI strategy was based on data from the Look AHEAD study, which reported percent reduction from baseline weight over 8 years among type 2 diabetes patients receiving either ILI or diabetes support and education. For the 3 - year and 5 - year time horizons of the pharmacotherapy strategies, weight was assumed to increase linearly after the first year of pharmacotherapy. This assumption was based on the observed trends in the SCALE, BLOOM, and SEQUEL trials for liraglutide, lorcaserin, and phentermine/topiramate, respectively.</p> <p>For semaglutide, there were no clinical data past 1 year for a daily dose of 0.4 mg.<sup>5</sup> However, the SUSTAIN - 6 trial followed type 2 diabetes patients on a weekly dose of 1.0 mg for 104 weeks.<sup>19</sup> Change in weight after the first year from this study was used to estimate weight change on daily semaglutide after the first year in the model.</p> <p>For patients who dropped out of a weight loss strategy, the rate of weight regain was based on data from patients in the BLOOM trial who received lorcaserin in the first year and placebo in the second year. If a patient returned to baseline weight, the rate of weight gain was equivalent to patients on no treatment. QOL was dependent on weight change.</p>
<b>Valeur des ressources et des coûts</b>	Costs of treatments were estimated from published literature. The cost of semaglutide was estimated from the cost of once - weekly 1.0 mg injections. <sup>36</sup> For all pharmacotherapy arms, the cost for two physician visits (\$178) was added to the first year, to account for the two visits expected for patients beginning weight loss medication.
<b>Devise, années, taux de conversion</b>	All costs from prior years were adjusted to 2019 - year dollars using the Consumer Price Index
<b>Modèle</b>	<p>A microsimulation model was developed using Python 3.6.5 The model extended to 1, 3, and 5 years in order to estimate weight loss maintenance. Modelled patients could remain on active treatment for the duration of the modelled time horizon. Alternatively, patients could drop out of treatment or die from all causes. Dropout rates were estimated from the proportion of patients who dropped out of the respective clinical trials (Table 1). The therapy adherence rate was assumed to be constant for years 2 to 5. Mortality rates were estimated using BMI - specific life tables from a previous analysis on the impact of obesity on mortality (Table S1).<sup>39</sup> The model cycle length, or time between state transitions, was 1 month. All model inputs are listed in Table 1.</p> <p>Dropout <math>\Delta</math>BMI, monthly : Dropout rates were estimated from the proportion of patients who dropped out of the respective clinical trials (Table 1). The therapy adherence rate was assumed to be constant for years 2 to 5.</p> <p>Annual dropout rates, year 1 : liraglutide 26,4%, orlistat 31,4 %, semaglutide 18,0 %  Annual dropout rate, years 2-5 : liraglutide 19,0%, orlistat 28,8 %, semaglutide 3,25 %</p> <p>Mortality rates were estimated using BMI - specific life tables from a previous analysis on the impact of obesity on mortality (Table S1). The model cycle length, or time between state transitions, was 1 month.</p>
<b>Hypothèses</b>	Costs of comorbidities and adverse events were not included.
<b>Analyses de sous-groupes (caractérisation de l'hétérogénéité)</b>	N/A
<b>Caractérisation de l'effet de distribution</b>	N/A

<b>Lee et al., 2020, USA</b>	
<b>Caractérisation de l'incertitude et paramètres d'évaluation</b>	One-way sensitivity analyses parameters : BMI change, QALY/BMI, Dropout, Cost, QOL constant. All parameters were varied by +/-20% of the base case values Probabilistic sensitivity analyses were performed by sampling all parameters simultaneously from probability distributions. The mean values for these distributions were the base case values for each parameter, and the standard deviations were 20% of the means.
<b>Caractérisation de l'engagement des personnes affectées par l'étude (patients, cliniciens, décideurs, payeurs)</b>	N/A
<b>Résultats principaux</b>	ICERs are calculated as the ratio of differences in costs and QALYs between a strategy and the next best alternative. A commonly used willingness - to - pay (WTP) threshold of \$100 000/QALY determined cost - effectiveness. For all time horizons, no treatment was the reference strategy (lowest cost and lowest effectiveness). Phentermine was the only strategy on the efficiency frontier after 1 year, dominating all other strategies. After years 3 and 5, semaglutide was also on the efficiency frontier. Phentermine was the cost - effective strategy for each time horizon, with ICERs of \$46 258/QALY, \$20 157/QALY, and \$17 880/QALY after 1, 3, and 5 years, respectively. However, semaglutide was not cost - effective. ICERs were prohibitively high at \$1 437 340/QALY and \$576 931/QALY in years 3 and 5, respectively. When excluding phentermine from the analysis, ILI became the cost - effective strategy.
<b>Effet de l'incertitude</b>	The results of these one - way sensitivity analyses indicate that base case results were robust and phentermine remained the cost - effective strategy under varying conditions. The semaglutide ICER did not fall below the WTP threshold in any test scenarios. Probabilistic sensitivity analyses were performed on the model over the three time horizons. The following results use a WTP threshold of \$100 000/QALY. After 1 year, phentermine was the cost - effective choice in 87.3% of runs, no treatment in 9.7% of runs, and ILI in 2.9% of runs. After 3 years, phentermine was the cost - effective choice in 89.9% of runs and ILI in 9.2% of runs. After 5 years, phentermine was the cost - effective choice in 77.4% of runs and ILI in 20.5% of runs.
<b>Effet de l'engagement des personnes affectées par l'étude (patients, cliniciens, décideurs, payeurs)</b>	N/A
<b>Conclusion générale des auteurs</b>	Phentermine was the cost - effective strategy over 1 - , 3 - , and 5 - year time horizons. Since weight loss on phentermine was not as well sustained after the first year compared with other therapies, semaglutide became the most effective strategy over 3- and 5-year time horizons. Despite its effectiveness, semaglutide did not achieve cost - effectiveness because of its high cost.
<b>Limites méthodologiques rapportées par les auteurs</b>	This model did not directly incorporate adverse effects or side effects of treatment. Instead, QOL was dependent solely on weight loss. Changes in weight were extrapolated past the first year for the extended time analyses with the assumption that weight linearly increased. Many patients take medications intermittently, which was not considered in this modelling analysis.

<b>Lee et al., 2020, USA</b>	
<b>Financement de l'étude</b>	NR
<b>Conflits d'intérêt</b>	<p>Dr Hur received consulting fees from Novo Nordisk outside the submitted work.</p> <p>Dr Corey received consulting fees from Bristol Myers Squibb, Novo Nordisk, and Gilead outside the submitted work and grant funding from Bristol Myers Squibb and Boehringer - Ingelheim.</p> <p>Dr Kaplan is a consultant to Novo Nordisk. Novo Nordisk manufactures liraglutide and semaglutide.</p>

**Tableau I-5 Résultats des études pharmacoéconomiques publiées**

Étude	Interventions	Comparateur	Valeur de l'efficacité	Rapport coût/efficacité différentiel	Effet de l'incertitude (probabilité de l'efficacité)	Seuil de disposition à payer
<b>Finkelstein, 2019, USA</b>	Programmes commerciaux de modifications d'habitudes de vie (Weight Watchers meetings, Jenny Craig) Médicaments : orlistat 60 ou 120 mg tid, naltrexone-bupropion 8-90 mg qid, liraglutide 3 mg inj die, phentermine-topiramate 7,5/46 mg die, lorcaserin 10 mg bid. Ballon intragastrique	Interventions comparées entre elles (pas scénario de référence de standard de base)	0,0024 QALY/kg perdu  Résultats d'efficacité (kg perdus après 12 mois de traitement, IC à 95 %) :  Weight Watchers Meetings : 3,17 (2,22-4,05) Orlistat : 3,04 (2,43-3,6) Naltrexone/bupropion : 4,62 (4,24-4,98) Liraglutide : 5,54 (5,15-5,91)	<b>Après 4 ans:</b> (intervention reçue seulement la première année)  Weight Watchers Meetings : 30 071 \$/QALY  Phentermine-topiramate : 117 219 \$/QALY  Jenny Craig : 369 000 \$/QALY  Toutes les autres stratégies sont dominées	94 % de probabilité que Weight Watcher Meetings soit efficace	50 000 \$/QALY
<b>Lee, 2020, USA</b>	Modification intensive des habitudes de vie phentermine-topiramate 7,5/46 mg die liraglutide 3 mg inj die semaglutide 0,4 mg inj die orlistat 120 mg tid lorcaserin 10 mg bid phentermine 37,5 mg die	Aucun traitement	0,0056 QALY/unité d'IMC de moins  Résultats d'efficacité (kg perdus après 12 mois et 24 mois de traitement) :  Modification intensive des habitudes de vie : 12 mois : 8,57 kg, 24 mois : 4,13 kg Liraglutide : 12 mois : 8,3 kg, 24 mois : 6,1 kg Orlistat : 12 mois : 8,86 kg, 24 mois : 7,65 kg Sémaglutide : 12 mois : 15,39 kg, 24 mois : 15,35 kg	<b>Après 1 an :</b> Phentermine 46 258 \$/QALY Autres options dominées  <b>Après 3 ans :</b> Phentermine 20 157 \$/QALY Sémaglutide 1 437 340 \$/QALY Autres options dominées  <b>Après 5 ans :</b> Phentermine 17 880 \$/QALY Sémaglutide 576 931 \$/QALY Autres options dominées	<b>Après 1, 3 et 5 ans :</b> 87,3 %, 89,9 % et 77,4 % de probabilité que la phentermine soit efficace	100 000 \$/QALY

Étude	Interventions	Comparateur	Valeur de l'efficacité	Rapport coût/efficacité différentiel	Effet de l'incertitude (probabilité de l'efficacité)	Seuil de disposition à payer
ICER, 2022, USA	Modification des habitudes de vie combinée à : Sémaglutide 2,4 mg inj hebdomadaire Liraglutide 3 mg inj hebdomadaire Naltrexone/Bupropion die	Modification des habitudes de vie seules	-0,0033 QALY/unité d'IMC de plus  Résultats d'efficacité (% moyen de différence de poids perdu entre médicament et comparateur) :  Sémaglutide : -13,7 % Liraglutide : -5,0 % Naltrexone/Bupropion : -4,6 %  Résultats d'efficacité (différence absolue de HbA1c entre le médicament et le comparateur) :  Sémaglutide : -0,3 % Liraglutide : -0,2 % Naltrexone/Bupropion : -0,13 %	Sur un horizon à vie (médicament pris à vie) :  Naltrexone/Bupropion : 47 000 \$/QALY  Sémaglutide : 234 000 \$/QALY  Liraglutide : 506 000 \$/QALY	Probabilité que le médicament soit efficient à 50 000 \$/QALY Naltrexone/Bupropion : 20,5 % Sémaglutide et Liraglutide : 0 %  Probabilité que le médicament soit efficient à 100 000 \$/QALY Naltrexone/Bupropion : 59,3 % Sémaglutide et Liraglutide : 0 %  Probabilité que le médicament soit efficient à 150 000 \$/QALY Naltrexone/Bupropion : 73,2 % Sémaglutide : 1,6 % Liraglutide : 0 %  Probabilité que le médicament soit efficient à 200 000 \$/QALY Naltrexone/Bupropion : 82,2 % Sémaglutide : 9,5 % Liraglutide : 0 %	De 50 000 \$ à 200 000 \$

**Tableau I-6 Évaluation de la qualité méthodologique des études pharmacoéconomiques à partir de la grille CASP**

Questions	Finkelstein, 2019		Lee, 2020	
	1	2	1	2
<b>Évaluateurs</b>				
1. L'évaluation repose-t-elle sur une question bien définie?	Oui	Oui	Oui	Oui
2. A-t-on fait une description complète des solutions de rechange?	Oui	Oui	Oui	Oui
3. L'article démontre-t-il l'efficacité du programme?	Oui	Oui	Oui	Oui
4. Les effets de l'intervention ont-t-ils été déterminés, mesurés et valorisés comme il se doit?	Oui	Oui	Oui	Oui
5. A-t-on comparé, mesuré au moyen des bonnes unités et valorisé de façon vraisemblable toutes les ressources et tous les coûts importants et pertinents, et ce, pour chaque solution envisagée?	Oui	Oui	Non	Non
6. Les auteurs ont-t-ils ajusté les coûts et les conséquences en fonction du moment où ils se concrétiseront?	Oui	Oui	Oui	Oui
7. Quels sont les résultats finaux?	Oui	Oui	Oui	Oui
8. Les auteurs ont-ils procédé à une analyse différentielle des coûts et des solutions de rechange?	Oui	Oui	Oui	Oui
9. Les auteurs se sont-ils livrés à une analyse de sensibilité en bonne et due forme?	Oui	Oui	Oui	Oui
10. Le programme aura-t-il la même efficacité dans votre milieu?	Oui	Non	Oui	Oui
11. Les coûts sont-t-ils transposables dans votre milieu?	Non :	Non	Non	Non
12. Le mise en place du programme (médication) dans votre milieu en vaut-il la peine?	Non	Non	Non	Non
Qualité de l'étude	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne
<b>Évaluation de la qualité méthodologique</b>	<b>Bonne</b>		<b>Bonne</b>	

**Tableau I-7 Évaluation de la transférabilité des études pharmacoéconomiques à partir de Welte 2004**

Questions	Finkelstein, 2019		Lee, 2020		ICER, 2022	
	1	2	1	2	1	2
<b>Évaluateurs</b>						
<b>Critère d'exclusion général</b>						
1. Technologie comparable	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
2. Comparateur comparable	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
3. Étude de qualité acceptable	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>Critères d'exclusion spécifiques : caractéristiques méthodologiques</b>						
4. Perspective	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
5. Taux d'actualisation	Non *	Non	Non *	Non	Non	Non
6. Approche des coûts médicaux	Non	Non	Non	Non	Non	Non
7. Approche des coûts de productivité	N/A	N/A	N/A	N/A	Oui	Oui
<b>Critères d'exclusion spécifiques : caractéristiques des systèmes de santé</b>						
8. Prix absolus et relatifs des soins de santé	Non	Non	Non	Non	Non	Non
9. Variation de la pratique	Non	Non	Non	Non	Non	Non
10. Disponibilité de la technologie	Non	Non	Non	Non	Non	Non
<b>Critères d'exclusion spécifiques : caractéristiques des populations</b>						
11. Prévalence/incidence de la maladie	Non	Non	Non	Non	Non	Non
12. Facteurs confondants	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
13. Espérance de vie	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
14. Préférence de l'état de santé	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
15. Acceptabilité, observance, incitatifs aux patients	Non	Non	Non	Non	Non	Non
16. Productivité et absence au travail	N/A	N/A	N/A	N/A	Non	Non
17. Propagation de la maladie	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Transférabilité globale	Partiellement transférable	partiellement transférab	Partiellement transférable	Partiellement transférable	Partiellement transférable	Partiellement transférable
<b>Évaluation de la transférabilité</b>	<b>Partiellement transférable</b>		<b>Partiellement transférable</b>		<b>Partiellement transférable</b>	

\* Le taux d'actualisation standard au Canada est de 1,5 %, alors qu'il est de 3,5 % et 3 % dans les études citées, mais cette différence a peu d'impact lorsque l'intervention à l'étude est poursuivie à long terme.

# ANNEXE J

## Commentaires des lecteurs externes

Tableau J-1 Traitement des commentaires des lecteurs externes

Commentaires des lecteurs externes	Réponses de l'équipe de projet
<b>Lecteur externe 1</b>	
<b>Qualité scientifique du rapport : 8/10</b>	
<b>Contenu général :</b>	
<p>1.1. Le rapport est-il facile à lire? Les informations sont-elles bien présentées?</p> <p><i>Oui le rapport se lit bien et est bien présenté.</i></p>	Aucune action requise
<p>1.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste?</p> <p><i>Il serait bien de mentionner que l'analyse très axée sur le poids ne donne pas un aperçu net des bénéfiques vs. risques réels associés à ces médicaments. La magnitude de réduction de risque cardio-métabolique global est probablement plus grande avec certaines molécules (ex. tirzépate, sémaglutide à haute dose) que d'autres (ex. orlistat) étant donné les bénéfices potentiellement plus grands non seulement sur le poids, mais aussi sur le contrôle de la glycémie, de la dyslipidémie et de la tension artérielle.</i></p> <p><i>Cette emphase sur l'IMC me semble maintenant dépassée, bien qu'encore utilisée par tous les guides de pratique clinique. On devrait tenir compte davantage du risque cardiometabolique global. Par ailleurs, l'emphase sur l'IMC mène au sous traitement de certaines catégories de patients à risque (ex. d'origine sud-asiatique). D'ailleurs, le Royaume Uni module à la baisse le seuil d'IMC pour l'introduction de la pharmacothérapie dans ces populations. Il serait important à mon avis de traiter ceci dans le résumé.</i></p> <p><i>Le résumé mentionne que la poursuite de la pharmacothérapie devrait être basée essentiellement sur la perte de poids au-delà d'un seuil établi. Encore une fois trop collé sur le poids, pas assez sur la modification globale du risque cardiometabolique (ex. réduction du tour de taille, de la tension artérielle, de la glycémie et des lipides). Cet énoncé semble par ailleurs contredire les experts qui mentionnent que la poursuite du traitement devrait être basée sur une évaluation globale du patient et de sa réponse au traitement.</i></p>	<p>L'efficacité comparative des différents médicaments contre l'obésité n'ayant pas été évalués entre elle, il n'est pas possible pour l'INESSS de se prononcer sur la plus grande magnitude de réduction du risque cardio-métabolique avec certaines molécules en comparaison avec d'autres.</p> <p>Le résumé fait état des connaissances scientifiques actuelles sur le sujet et ne propose aucune recommandation de l'INESSS. Des nuances ont été ajoutées aux énoncés du résumé, lorsque jugé nécessaire, pour clarifier ce point.</p> <p>La modulation de l'IMC pour certaines populations au Royaume-Uni est détaillée dans la section 2.5.1. du rapport, mais seul le critère général est conservé dans le résumé, afin d'en alléger la lecture. Toutefois, l'INESSS rapporte que les cliniciens consultés suggèrent l'utilisation du score EOSS plutôt que l'IMC seul. Le seuil de perte de poids à atteindre est rapporté tel quel dans les recommandations des sociétés savantes, mais les cliniciens suggèrent d'individualiser davantage, tel que décrit dans l'énoncé.</p>
<p>1.3. La méthodologie est-elle robuste?</p> <p><i>Oui, très explicite et conforme aux standards.</i></p>	Aucune action requise
<p>1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents?</p>	

Commentaires des lecteurs externes	Réponses de l'équipe de projet
<p><i>Concernant l'effet sur l'hémoglobine glyquée, il faut prendre les conclusions avec un grain de sel puisque les résultats vont essentiellement dépendre de la fraction des patients avec diabète de type 2 inclut dans les études. L'effet des différentes molécules sur ce paramètre devrait être examinée seulement dans des études chez cette population de patients afin de donner une estimation plus juste de la valeur respective des diverses thérapies sur ce paramètre. A noter que ceci s'applique tant aux adultes qu'aux enfants/adolescents.</i></p> <p><i>Toute la discussion sur l'effet sur les lipides est à revoir. Le LDL est souvent peu interprétable chez des patients ayant une hypertriglycéridémie, ce qui est le cas chez la majorité des patients avec obésité abdominale. La réduction des TG peut s'accompagner d'une augmentation artéfactuelle du LDL-c (qui est calculé, non mesuré). Le non-HDL-c ou l'apoB seraient de meilleurs indicateurs à examiner. A noter que ceci s'applique tant aux adultes qu'aux enfants/adolescents.</i></p>	<p>Les paragraphes du rapport qui traitent des limites des revues systématiques chez l'adulte et l'enfant ont été retravaillés pour inclure ces nuances.</p>
<p><b>1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente?</b></p> <p><i>Oui. Cependant, SVP revoir les statistiques énoncées au 2e paragraphe de la page 18 concernant les taux de perte de poids de 10% ou plus, qui me semblent exagérés.</i></p> <p><i>Page 19, deuxième paragraphe : comment est-il possible d'avoir 1209 patients pour 1000? Si ce sont des événements par 1000 patients, SVP spécifier clairement.</i></p> <p><i>Dernier paragraphe de la page 21 : Peu probable que l'échec antérieur au traitement ait joué sur le biais de sélection puisque presque tous les patients obèses sous traitement dans les cliniques spécialisé ont subi au moins un tel échec dans le passé. Les populations des études correspondent donc aux patients chez qui la plupart des spécialistes introduiraient une pharmacothérapie. Concernant les liens commerciaux des investigateurs dans le cas du tirzépate, ce biais s'applique sans doute aussi à la majorité des études pharmacologiques de traitement de l'obésité.</i></p> <p><i>Page 24 : Les résultats d'efficacité de ces deux études en pédiatrie sur les différents paramètres de poids montrent... Remplacer 'études' par 'revues systématiques'.</i></p> <p><i>Page 27, l'énoncé : L'IMC peut être inexact, car le calcul ne fait pas la distinction entre la masse maigre et la masse grasse... C'est la même limite que pour le poids et chez les adultes. Il faudrait sans doute ajouter cette limite dans la section concernant les adultes.</i></p>	<p>Après vérification, les valeurs mentionnées à la page 18 ont été jugées adéquates.</p> <p>Il s'agit d'un nombre d'événements par 1000 patients. Une précision a été ajoutée à cet égard dans le rapport par souci de clarté.</p> <p>La population recrutée dans l'étude SURMOUNT-1 est effectivement représentative de la population cible. Les sujets recrutés sont néanmoins 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 moins représentative. Cette nuance a été apportée au texte.</p> <p>La plupart des études primaire d'envergure sont en effet financées par l'industrie pharmaceutique. Une mention en ce sens a été rajoutée dans la section sur les forces et limites des présents travaux.</p> <p>La modification proposée a été effectuée.</p> <p>Effectivement, cet énoncé s'appliquerait autant à l'enfant qu'à l'adulte. Par contre, l'argument principal qui était mis de l'avant dans ce paragraphe concernait plutôt le fait que « L'IMC</p>

Commentaires des lecteurs externes	Réponses de l'équipe de projet
	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 ». L'énoncé « L'IMC peut être inexact, car le calcul ne fait pas la distinction entre la masse maigre et la masse grasse » a donc été retiré du texte.
<p>1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés?</p> <p><i>Oui</i></p>	Aucune action requise
<p>1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède?</p> <p><i>Oui. Voir mes commentaires plus haut.</i></p>	Aucune action requise (modifications apportées en lien avec les commentaires ci-haut).
<p>1.8. Les références sont-elles complètes et d'actualité?</p> <p><i>Oui</i></p>	Aucune action requise
<b>Contenu spécifique : Vous êtes invité(e) à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière</b>	
Aucun commentaire du lecteur externe sur le contenu spécifique	Aucune action requise
<b>3. Transfert des connaissances : Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances à la suite de la publication du rapport.</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport?</li> </ul> <p><i>Cliniciens et professionnels de la santé, surtout, mais aussi les décideurs.</i></p>	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé?</li> </ul> <p><i>Obésité Canada et le réseau CMDO du FRQS me semblent les meilleurs canaux de diffusion. Le CMDO organise à tous les ans une table de travail regroupant chercheurs, cliniciens et décideurs et offre plusieurs activités de mobilisation des connaissances.</i></p>	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

Commentaires des lecteurs externes	Réponses de l'équipe de projet
<b>Lecteur externe 2</b>	
<b>Qualité scientifique du rapport : 9/10</b>	
<b>Contenu général :</b>	
<p>2.1. Le rapport est-il facile à lire? Les informations sont-elles bien présentées?</p> <p><i>À la lecture et la relecture, ce rapport me semble un excellent rapport. Revue de la littérature bien structurée et complète, tout comme les sélections des articles les plus pertinents afin de bien couvrir le champ de la littérature sur le sujet. Les revues les plus pertinentes et les plus complètes ont été choisies, avec des essais randomisés plus récents, afin de compléter ce qui n'avait pas été couvert dans les revues choisies. La présentation est aisée, de lecture facile. Toutefois, certains passages m'ont demandé 2-3 lectures afin de bien comprendre le message qui était passé. Il est possible que les lecteurs auront peut-être les mêmes difficultés à bien saisir le sens occasionnellement, mais la relecture permet en général de bien en saisir le sens.</i></p>	Aucune action requise
<p>2.2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste?</p> <p><i>Oui. Toutefois, il faut un certain niveau de connaissance et d'aise avec la science et avec la médecine, pas nécessairement l'obésité, pour être bien en mesure d'apprécier la critique et les commentaires qui sont formulés tout au cours du rapport. J'imagine par contre que le public cible a en sa possession le niveau de connaissance de la science et de la médecine pour arriver à bien saisir l'information qui est présentée dans cet état de connaissances.</i></p>	Aucune action requise
<p>2.3. La méthodologie est-elle robuste?</p> <p><i>Tel que mentionné au point 1.1, la revue de la littérature m'apparaît juste et complète. Je n'ai pas relevé d'article plus pertinents aux questions qui sont soulevées, et qui auraient pu changer le sens des conclusions rédues. La revue apparaît complète, la sélection des articles adéquate. Les articles ont été revus et classés sur la qualité de l'information présentée. Les articles choisis sont de qualité. Les forces et les faiblesses des revues et de études choisies sont bien relevées et notées. Il y a une revue critique de la littérature présentée et utilisée, ce qui replace les choses dans un contexte global. Les limites des conclusions, imposées par les faiblesses de la littérature revue, sont bien identifiées et exposées, tout comme leurs impacts potentiels sur la qualité de ces conclusions.</i></p>	Aucune action requise
<p>2.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents?</p> <p><i>J'ai l'impression que toutes les questions, pertinentes au sujet du remboursement de la médication en obésité, sont posées, analysées, revues, critiquées et répondues. J'ai bien essayé de tourner le tout afin de trouver des angles non couverts, je n'ai pas réussi. Je n'ai pas identifié d'angle mort non plus.</i></p>	Aucune action requise

Commentaires des lecteurs externes	Réponses de l'équipe de projet
<p>2.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente?</p> <p><i>Oui. Rien à redire ni critiquer de ce côté.</i></p>	<p>Aucune action requise</p>
<p>2.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés?</p> <p><i>Comme mentionné précédemment, certains passages sont parfois plus ardues, mais ceci est en lien avec la lourdeur de la littérature revue et présenté, et une relecture permet toujours de bien sentir et comprendre le sens du texte présenté. La présentation demeure claire et pertinente.</i></p> <p><i>J'ai intégré au texte par contre quelques commentaires, dans la section de la pharmacoeconomie, pour demander une clarification du texte. En effet, lors des références à la semaglutide, on parle de doses de 0,4 mg, 1,0 mg et 2,4 mg. Les 2 derniers dosages sont hebdomadaires, alors que le premier (0,4 mg) est quotidien, et utilisé uniquement lors des études de phase 1 et 2. Lors de l'arrivée de la semaglutide en phase 3 (programme STEP), c'est la dose de 2,4 mg qui est utilisée. Ceci ne se transpose pas clairement dans le texte, et les lecteurs pourraient être confondus, en assumant que toutes ces doses sont hebdomadaires. Ceci sera à clarifier.</i></p> <p>Commentaires intégrés dans le texte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Section 2.1, présentation du nombre de patients par ECRA : <i>Il semble manquer un chiffre, puisqu'on parle de 3 études, mais rapport du nombre de sujets pour seulement deux :</i></li> <li>- Section 2.4 : <i>Attention, risque de confusion ici. La dose de 1 mg est hebdomaire, alors que la dose de 0,4 mg est quotidienne. Dans le programme STEP, la dose quotidienne d 0,4 mg de semaglutide se traduit par une dose hebdomadaire de 2,4 mg.</i></li> </ul>	<p>Aucune action requise</p> <p>Les précisions proposées ont été apportées au texte.</p> <p>Il manquait en effet le nombre de patients pour un des 3 ECRA. La correction proposée a donc été apportée au texte.</p> <p>La précision proposée a été apportée au rapport, ainsi qu'à la section 2.2.1 qui en fait également mention.</p>
<p>2.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède?</p> <p><i>Les conclusions sont claires et concises, et entièrement en lien avec la dissertation scientifique sur le sujet. Elles reflètent aussi très bien les conclusions qu'on serait en mesure de tirer à la lecture des documents, des revues, et de ce qui se passe actuellement dans le reste du monde.</i></p>	<p>Aucune action requise</p>
<p>2.8. Les références sont-elles complètes et d'actualité?</p> <p><i>Oui, absolument.</i></p>	<p>Aucune action requise</p>

Commentaires des lecteurs externes	Réponses de l'équipe de projet
<b>Contenu spécifique : Vous êtes invité(e) à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière</b>	
<p><i>La prise en charge de l'obésité comme maladie chronique est une science clinique appliquée qui demeure relativement jeune. On ressent un certain conservatisme de la part des cliniciens, surtout les plus fondamentaux. Bien que les lignes directrices canadiennes toutes récentes fassent ressortir l'importance de s'éloigner du « manger mieux et bouger plus », pour aller compléter avec d'autres thérapies, on sent une certaine hésitation à sortir de ce simple adage, et à favoriser l'emploi de mesures complémentaires telles que la chirurgie bariatrique, mais aussi la pharmacothérapie.</i></p> <p><i>A mon humble avis, 2 bonnes raisons sous-tendent ce conservatisme, particulièrement le coût social important d'une potentielle pharmacothérapie, lui-même secondaire au coût de la médication disponible actuellement, combinée à la forte prévalence de ce problème de santé. L'autre problème revient à la relative jeunesse de cette science. On entend le même discours aujourd'hui avec l'obésité qu'on entendait il y a 30-35 ans avec le diabète de type 2. Souvent les interventions se limitaient à recommander une amélioration de la nutrition et de l'activité physique. Aujourd'hui, peu de cliniciens n'introduiront pas d'emblée une médication « de base » pour aider à diminuer la résistance à l'insuline.</i></p> <p><i>Or, les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent ces 2 maladies (obésité et diabète de type 2) ont des racines communes, qui devront être adressées à un moment ou à un autre, que ce soit en amont ou en aval.</i></p> <p><i>Il ne fait aucun doute que la pharmacothérapie fera une différence dans la réussite de la perte d'adiposité et dans son maintien. Toutefois, je suis aussi d'avis que l'industrie devra faire un pas sérieux pour rendre la pharmacothérapie plus accessible, dans un contexte de très forte prévalence de la maladie.</i></p> <p><i>Actuellement aussi, comme vous l'avez si bien relevé, les données pharmacoéconomiques à moyen/long terme sont quasi inexistantes, et ce champ doit être répondu, car lorsqu'on parle de maladie chronique, on parle aussi de traitement chronique, qui commandera inévitablement de la pharmacothérapie, au moins pour une partie de la population. Le recours à la chirurgie bariatrique n'empêchera qu'une partie de la prescription médicale, puisque le problème de reprise pondérale post-intervention doit régulièrement être adressé.</i></p> <p><i>On doit malheureusement demeurer conscients de la limite des interventions non pharmacologiques, les études montrant que moins de 10% des patients vont présenter et maintenir une perte de poids de plus de 10% après un an. Dans un contexte où de nombreuses complications liées à l'obésité demandent des pertes de poids de 5-10% (et qu'il n'y a souvent pas de plafond dans le bénéfice), le contrôle des conditions demandera probablement de plus en plus d'interventions, pharmacologiques, ou non. Et même au plan des interventions non pharmacologiques, le recours aux ressources humaines sera important, et imposera un fardeau humain et financier significatif au système de santé, même si réalisé par des équipes « expertes » et multidisciplinaires.</i></p>	<p>Aucune action requise</p>

Commentaires des lecteurs externes	Réponses de l'équipe de projet
<b>3. Transfert des connaissances : Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances à la suite de la publication du rapport.</b>	
<p>Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport?</p> <p><i>Évidemment, ce rapport devra être rendu aux décideurs, à qui il est dédié à prime abord. A ce stade, je crois opportun que les intervenants médicaux et paramédicaux concernés soient instruits de l'existence de ce rapport, une fois remis aux décideurs, surtout à visée informative, puisque ce rapport ne fait pas de recommandation ferme mais consiste plutôt en un état des connaissances sur la pharmacologie du traitement de l'obésité, ainsi que son efficience.</i></p>	<p>Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.</p>
<p>Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé?</p> <p><i>Puisqu'il s'agit d'un état de connaissances visant à renseigner et informer les décideurs, dans le processus décisionnel pour le remboursement de la pharmacothérapie, je crois que la diffusion scientifique est assez limitée, car la mission est relativement pointue. Par contre, une soumission au prochain congrès d'Obésité Canada, pour présentation, pourrait être intéressante, car la revue est exhaustive et complète, et peut se vouloir informative aussi. Je ne vois pas réellement à ce stade de lieu autre de discussion, sauf peut-être à plus petite envergure, au niveau provincial.</i></p>	<p>Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.</p>

## 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>.
- 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](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).
- Chanoine J-P, Hampf 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.
- Finkelstein EA et Verghese NR. Incremental cost-effectiveness of evidence-based non-surgical weight loss strategies. Clin Obes 2019;9(2):e12294.
- Government of Alberta. Interactive Drug Benefit List [site Web]. Edmonton, AB : 2022.  
Disponible à : [https://www.ab.bluecross.ca/dbl/idbl\\_main1.php](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](https://www.has-sante.fr/jcms/fc_1249588/fr/accueil) (consulté le 22 avril 2022).
- 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).
- 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).
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Obesity Management [site Web]. Boston, MA : ICER; 2022. Disponible à : <https://icer.org/assessment/obesity-management-2022/>.
- 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.
- 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.
- 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, Riesenberger 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).
- 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.
- 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).
- 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.
- 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). 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](https://www2.gnb.ca/content/gnb/fr/ministeres/sante/AssurancemaladiesMedicaments/Le_regime_medicaments_du_N-B/PourLesProfessionnelsDeLaSante/FormulaireRegimesMedicamentsDuNouveauBrunswick.html) (consulté le 22 avril 2022).

- 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
- 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.
- 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.
- 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<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

#### Bureau de Montréal

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

[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

