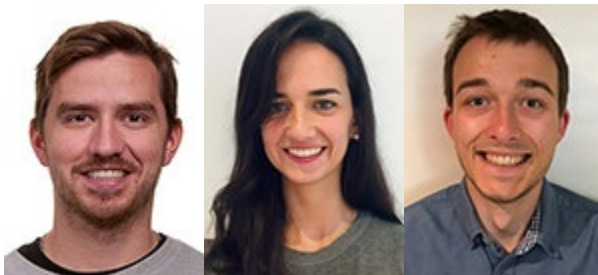


## InfoPratique

# Un tournant dans le traitement de l'obésité: le sémaglutide est-il plus efficace que le liraglutide pour la perte de poids?



**David Lachance-Perreault**, R1  
**Marie-Laurence Ouellet-Pelletier**, R1  
**Marc-Antoine Sylvain-Morneau**, R1

**Discipline médicale et milieu de formation :**  
Tronc commun de médecine interne

**Révisé par :**  
Dr Michel Cauchon

### Contribution à la prise de décision clinique

L'essai clinique randomisé ouvert et financé par l'industrie STEP 8 a démontré une perte de poids plus élevée avec le sémaglutide 2,4 mg une fois par semaine par rapport au liraglutide 3 mg une fois par jour. La différence entre les deux groupes était importante: les patients sous sémaglutide ont eu un pourcentage de perte de poids additionnel de 9,4% par rapport au liraglutide.

### Référence de l'article

Rubino, D. M., Greenway, F. L., Khalid, U., O'Neil, P. M., Rosenstock, J., Sørrig, R., et coll. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in

Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 327(2), 138-150. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619>

### **Adresse de l'article via Pubmed**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35015037/>

## **Résumé structuré**

### **Objectifs**

Chez les patients non-diabétiques avec obésité ou embonpoint, comparer l'efficacité pour la perte de poids et le profil d'effets secondaires d'un traitement hebdomadaire de sémaglutide comparativement à un traitement quotidien de liraglutide.

### **Conception**

Essai clinique randomisé ouvert de phase 3 avec groupes témoins placebo

### **Contexte de soins**

19 centres de soins aux États-Unis de septembre 2019 à mai 2021.

### **Participants**

Les participants, hommes ou femmes, âgés de 18 ans ou plus présentant un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> avec la présence d'une ou plusieurs comorbidités liées à l'excès de poids (hypertension, dyslipidémie, apnée obstructive du sommeil ou maladie cardiovasculaire) et ayant déjà fait au moins un régime alimentaire dans le but de perdre volontairement du poids étaient éligibles.

Les participants étaient exclus s'ils présentaient un diabète, une HbA1c  $\geq 6.5$  %, et/ou un changement de poids de plus de 5 kg dans les 90 jours précédant l'analyse des dossiers médicaux.

### **Interventions**

Parmi les 387 participants évalués, 338 étaient éligibles et ont été assignés aléatoirement en bloc de huit participants dans le groupe sémaglutide vs groupe placebo ou encore dans le groupe liraglutide vs groupe placebo selon une répartition 3:1:3:1. Au total, après avoir exclu les participants s'étant retirés de l'étude, 120 participants ont été affectés au groupe sémaglutide, 118 au groupe liraglutide et 81 aux groupes placebo (les deux groupes placebo ont été combinés pour augmenter la puissance statistique).

Concernant le groupe sémaglutide, une dose initiale de 0,2 mg sous-cutanée une fois par semaine a été débutée puis augmentée graduellement aux quatre semaines pendant 16 semaines afin d'atteindre la dose visée de 2,4 mg une fois par semaine. Si les participants ne toléraient pas la dose finale visée, une dose de 1,7 mg était acceptée et une tentative de réaugmentation graduelle était conseillée. Le groupe placebo associé a été soumis au même plan de traitement.

Concernant le groupe liraglutide, une dose initiale de 0,6 mg sous-cutanée une fois par jour a été débutée puis augmentée graduellement chaque semaine pendant quatre semaines pour atteindre une dose de 3,0 mg une fois par jour. Advenant l'éventualité où la dose finale n'était pas tolérée par le participant, le traitement était interrompu et pouvait être réintroduit selon le même schéma d'augmentation de doses sur quatre semaines décrit précédemment. Le groupe placebo associé a été soumis au même plan de traitement.

Tous les participants ont reçu des conseils via des rencontres aux 4 à 6 semaines de la part de professionnels de la santé afin d'adhérer aux recommandations de diète et d'exercice (déficit de 500 kcal/jour par rapport aux besoins estimés et  $\geq 150$  minutes d'exercice par semaine).

### **Critères de jugement primaires et secondaires**

L'issue primaire de cette étude était le pourcentage de changement de poids après 68 semaines. L'issue secondaire était l'atteinte d'une perte de poids de 10 % et plus, de 15 % et plus ou de 20% et plus.

Les variations en valeur absolue de certaines caractéristiques des participants ont été considérées comme issues secondaires: poids, circonférence de taille, tension artérielle, protéine C réactive, HbA1c, statut glycémique, bilan lipidique, insulïnémie à jeun.

### **Résultats**

À la 68e semaine, le changement de poids estimé en pourcentage pour le groupe sémaglutide est de -15,8 % (IC 95% : -17,6 à -13,9) et pour le groupe liraglutide de -6,4 % (IC 95% : -8,2 à -4,6). Ainsi, la différence de perte de poids avec le traitement de sémaglutide par rapport au traitement de liraglutide est de -9,4 % (IC 95% : -12,0 à -6,8).

Pour les deux groupes placebos combinés, le changement de poids estimé en pourcentage est de -1,9% [IC 95% : -4,0 à 0,2], démontrant une perte de poids significativement plus élevée avec les molécules à l'étude, soit une différence avec le placebo de -13,9% avec le groupe sémaglutide [IC 95% : -16,7 à -11,0] et une différence de -4,5% avec le groupe liraglutide [IC 95% : -7,3 à -1,7].

Concernant l'issue secondaire principale, la proportion de patients atteignant une perte de poids de 10 % et plus, de 15% et plus ou de 20% et plus après 68 semaines est respectivement de 70,9%, 55,6% et 38,5% pour le groupe sémaglutide et de 25,6%, 12,0% et 6,0% pour le groupe liraglutide. Les rapports de cote (RC) entre le groupe sémaglutide et liraglutide pour l'atteinte d'une perte de poids de 10 % et plus, de 15% et plus ou de 20% et plus sont respectivement de 6,3 [IC 95% : 3,5 à 11,2], 7,9 [IC 95% : 4,1 à 15,4] et 8,2 [IC 95% : 3,5 à 19,1].

Concernant les issues secondaires supplémentaires, les résultats pour les diverses caractéristiques étudiées favorisant le groupe sémaglutide au liraglutide sont:

- Poids en valeur absolue : -8,5 kg [IC 95% : -11,2 à -5,7]
- Circonférence de taille : -6,6 cm [IC 95% : -9,1 à -4,2]
- Cholestérol total : - 7,0% [IC 95% : -11,7 à -2,1]
- LDL : -11,0% [IC 95% : -18,5% à -2,7%]
- Triglycérides : -11,0% [IC 95% : -18,9 à -2,2]
- HbA1c : -0,2 [IC 95% : -0,2 à -0,1]
- Glucose à jeun : -3,9 mg/dl [IC 95% : -7,2 à -0,7]
- Protéine C réactive: -37,2% [IC 95% : -51,7 à -18,5]
- La tension diastolique était significativement diminuée pour le groupe sémaglutide comparativement au groupe liraglutide à la semaine 68 (-4,5 mm Hg [IC 95% : -7,1 à -1,9]), mais comparable dans les deux groupes pour les semaines précédentes.

## **Conclusion des auteurs**

Parmi les adultes non-diabétiques avec excès de poids ou obésité, soumis à un encadrement entourant la diète et l'exercice physique, un traitement de sémaglutide une fois par semaine comparé à un traitement de liraglutide une fois par jour résulte en une perte de poids plus importante après 68 semaines.

## **Commentaires**

### **Pertinence de l'étude**

Les agonistes des récepteurs du GLP-1, dont font partie le sémaglutide et le liraglutide, ont initialement été étudiés pour leur effet hypoglycémiant<sup>1</sup>. Un des effets qui a été observé lors de la prise de ces molécules est la perte de poids qui est attribuable à différents mécanismes, dont la diminution de la vidange gastrique et l'augmentation de la sensation de satiété<sup>2</sup>. Peu d'études jusqu'à maintenant avaient directement comparé différents agonistes du GLP-1. L'étude STEP-8 contribue donc à la détermination des meilleurs traitements pour l'obésité.

### **Critique de la méthodologie**

Cette étude est ouverte et elle est partiellement à double insu. En effet, chaque traitement individuellement est à double insu par rapport au placebo, mais les deux

groupes de traitement ne sont pas à double insu entre eux. Il aurait été possible, mais difficile, de faire l'étude complètement à double insu, car cela aurait nécessité de nombreuses injections supplémentaires.

L'assignation des participants a été faite en bloc de façon aléatoire, permettant d'avoir un nombre similaire de participants par groupe tout en répartissant de façon équilibrée les caractéristiques des participants.

Le choix de l'issue primaire de type intermédiaire est discutable. Il aurait été intéressant d'étudier également des issues cliniques telles que la mortalité et les événements cardiovasculaires, bien que ces éléments aient déjà été abordés dans des études de sécurité.

Les résultats ont été analysés selon le respect de l'intention de traitement. Par ailleurs, les données manquantes ont été adressées à l'aide d'une approche d'imputation multiple.

Pour avoir une puissance de 90 %, les auteurs ont déterminé qu'il faudrait 126 participants par groupe pour démontrer une différence de perte de poids d'au moins 5,5%. Ceci constitue un point fort de l'étude, car une puissance entre 80 et 90% est généralement jugée adéquate.

Le seuil de 5% de différence de perte de poids utilisé dans l'étude est adéquat. C'est généralement cet objectif de 5% qu'on utilise pour déterminer si un traitement est efficace<sup>3-4</sup>, car des bienfaits sur la santé sont démontrés à partir de ce seuil<sup>5</sup>.

La différence de perte de poids est notable. Le nombre de patients à traiter (NNT) avec sémaglutide par rapport au liraglutide est d'environ 2-3 respectivement pour les seuils de perte de poids suivants :  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$  et  $\geq 20\%$ .

Les deux groupes sont comparables pour l'âge (moyenne 49 ans), le sexe (env. 7F : 2H), le poids initial (moyenne 104,5 kg) et l'indice de masse corporelle initial (moy. 37,5).

80,2% des patients ont complété leur traitement à la 68e semaine. Il y a une différence entre les groupes : sémaglutide (86,5%), liraglutide (72,4%) et placebo (82,4%).

Davantage de patients ont cessé la prise de liraglutide (12,6%) secondairement à des effets secondaires comparativement à ceux du groupe sémaglutide (3,2 %). Or, cet arrêt prématuré est possiblement attribuable au protocole. D'abord, l'atteinte de la dose cible de liraglutide se faisait sur quatre semaines comparativement 16 semaines pour le sémaglutide. Ensuite, les participants qui ne toléraient pas le liraglutide devaient arrêter le traitement et recommencer le dosage du début. À l'opposé, ceux sous sémaglutide pouvaient continuer le traitement avec une dose réduite. L'efficacité réelle du liraglutide a donc été probablement sous-estimée.

Parmi les patients randomisés, 94,4% ont complété l'étude et 92,3% des participants ont eu une mesure de poids à la dernière semaine de traitement. Il est donc peu probable que les patients perdus au suivi dans cette étude aient influencé les résultats.

Les participants de l'étude sont semblables aux patients rencontrés dans notre pratique. Les critères d'inclusion correspondent aux seuils de traitement de l'obésité utilisés au

Québec 6. Les résultats de l'étude sont donc généralisables à notre population. Notons toutefois que peu de patients inclus dans l'étude avaient un IMC entre 27 et 30. De plus, les participants avaient droit à des séances d'informations sur la nutrition et l'activité physique, ce qui est souvent difficilement réalisable dans notre contexte clinique.

Les agonistes GLP-1 ne sont actuellement pas remboursés par le régime d'assurance médicaments au Québec pour le traitement de l'obésité. De plus, il a été démontré qu'à l'arrêt de ces médicaments, les patients vont majoritairement reprendre le poids perdu<sup>6</sup>. Il reste donc certains obstacles à l'utilisation répandue de ces traitements dans la pratique médicale.

### **Financement de l'étude**

L'étude a été entièrement financée par la compagnie Novo Nordisk, qui commercialise le sémaglutide (Wegorvy) et le liraglutide (Saxenda). Des représentants de la compagnie ont participé à toutes les étapes de l'étude. Tous les auteurs de l'étude ont un lien avec la compagnie Novo Nordisk, la plupart ayant un lien très étroit.

### **Mise en perspective selon l'état des connaissances**

Récemment, des essais cliniques randomisés d'envergure ont mis en lumière l'effet de différents agonistes GLP-1 sur la perte de poids chez les adultes obèses ou avec surpoids, en l'absence de diabète.

L'étude SCALE a démontré l'efficacité du liraglutide 3 mg lorsque comparé au placebo<sup>7</sup>. En effet, les adultes ont perdu en moyenne 8% de leur poids initial avec le liraglutide comparativement à 2,6% avec le placebo (-5,4% [IC 95% : -5,8 à -5,0] p<0,001).

L'étude STEP 1 a également démontré un pourcentage de perte de poids de 12,4% additionnel (IC 95%: -13,4 à -11,5, p<0,001) avec le sémaglutide 2,4 mg par rapport au placebo<sup>8</sup>.

Une seule autre étude a comparé le sémaglutide et le liraglutide. Cette étude de phase 2 comparait le liraglutide 3 mg une fois par jour au sémaglutide 0,4 mg une fois par jour<sup>9</sup>. Les auteurs ont rapporté un pourcentage de perte de poids additionnel de 6,8% (IC 95% :-8,41% à -3,75%, p<0,0001) avec le sémaglutide.

Une revue systématique avec méta-analyse récente confirme l'efficacité des agonistes GLP-1 chez les adultes non diabétiques et la supériorité du sémaglutide au liraglutide<sup>10</sup>.

### **Références**

1. Drucker, D. J., Habener, J. F., & Holst, J. J. (2017). Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(12), 4217-4227.
2. Dungan, K., & DeSantis A. (2022). Glucagon-like peptide 1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Consulté le 1/09/2022.
3. Perreault, L. & Apovian, C. (2021). Obesity in adults : overview of management. UpToDate. Consulté le 1/09/2022.

4. Bray, G. A., Frühbeck, G., Ryan, D. H., & Wilding, J. P. H. (2016). Management of obesity. *The Lancet*, 387(10031), 1947-1956.
5. Ard, J., Fitch, A., Fruh, S., & Herman, L. (2021). Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Advances in Therapy*, 38(6), 2821-2839.
6. Rubino D *et al.*; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425.
7. Pi-Sunyer X *et al.*; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):11-22.
8. Wilding JPH *et al.*; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002.
9. O'Neil PM *et al.* Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):637-649.
10. Iqbal J *et al.* 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. *Obes Rev*. 2022 Jun;23(6):e13435.

**Disclaimer:**

*All content is provided for information and education and not as a substitute for the advice of a physician. CMA Impact Inc. assumes no responsibility or liability arising from any error or omission or from the use of any information contained herein.*