

Le sémaglutide dans l'obésité, en dehors du diabète

Le sémaglutide injectable a obtenu en mars 2022 l'autorisation EMA pour l'indication 'traitement de l'obésité' et devrait prochainement être commercialisé en Belgique sous le nom de spécialité Wegovy®. La dose est plus élevée que celle utilisée dans le diabète de type 2. Dans cet article, nous analysons quelques données d'efficacité et d'évolution du poids après arrêt du traitement, concernant le sémaglutide injectable et issues d'études contrôlées.

- Après 68 semaines, le sémaglutide injectable permet une perte de poids d'environ 13 kilos supplémentaires par rapport au placebo, en association, dans les 2 cas, à un programme d'adaptation du mode de vie.
- La perte de poids a tendance à se ralentir au fil du temps et la poursuite du traitement au-delà de 1 an n'est pas associée à une perte de poids supplémentaire. Par contre, l'arrêt du traitement est associé à une reprise de poids.
- Dans une étude comparative directe, la perte de poids avec le sémaglutide est supérieure à celle avec le liraglutide (environ 9 kilos supplémentaires). Il n'y a pas de données comparatives directes disponibles avec les autres traitements de l'obésité.
- La sécurité d'emploi du sémaglutide injectable à la dose de 2,4 mg/semaine semble acceptable sur base des RCT publiées, mais les effets indésirables gastro-intestinaux sont fréquents et responsables de nombreux arrêts de traitement.
- Les études cliniques dont les résultats sont décrits ici ont été menées dans des populations obèses ou en surpoids (BMI ≥ 27 et au moins une pathologie associée à cet excès de poids), non diabétiques et majoritairement caucasiennes et de sexe féminin.
- Les données de sécurité d'usage à long terme des analogues du GLP-1, à des doses plus élevées que dans le traitement du diabète, et dans des populations plus diversifiées, sont encore limitées, ce qui justifie la prudence. Des effets indésirables rares mais sévères ont été décrits avec le sémaglutide (pancréatites aiguës, troubles biliaires, occlusions intestinales, cancers de la thyroïde, ...). Le marché du traitement de l'obésité est tel que le nombre de patients susceptibles de se voir prescrire cette molécule, à dose élevée, est très important. Dans ce contexte, les effets indésirables sérieux déjà identifiés vont se présenter chez un plus grand nombre de patients. D'autres risques pourraient également se confirmer voire être révélés.
- On ne sait pas encore si le sémaglutide injectable est associé à un bénéfice sur les risques de pathologies généralement associées au surpoids et à l'obésité. La démonstration d'un tel bénéfice est essentielle pour justifier les risques et le coût d'un traitement de l'obésité au long cours avec le sémaglutide injectable.
- On constate un usage *off-label* de cette molécule, incité et amplifié par les réseaux sociaux. En l'absence de commercialisation à ce jour de la spécialité enregistrée pour le traitement de l'obésité (Wegovy®), cet usage *off-label* concerne non seulement le détournement de la spécialité enregistrée pour le traitement du diabète de type 2 (Ozempic®) pour traiter des patients obèses ou en surpoids avec comorbidités (voir Folia de septembre 2022). Il concerne également, ce qui est plus préoccupant, un usage en dehors de l'obésité (ou surpoids avec comorbidités), dont la balance bénéfice/risque n'a pas du tout été évaluée.

Introduction

Le sémaglutide a obtenu en mars 2022 une autorisation EMA de mise sur le marché pour le traitement

- De l'obésité (IMC ≥ 30) ou
- Du surpoids (IMC ≥ 27 mais < 30) avec au moins une autre pathologie généralement associée au surpoids.

Il sera prochainement commercialisé en Belgique, sous le nom de spécialité Wegovy.

Les analogues du GLP-1 ont initialement été développés dans le cadre du traitement du diabète. Outre leur effet sur le contrôle glycémique, on a constaté un effet bénéfique sur le poids. L'hypothèse serait qu'ils agissent, à l'instar de l'hormone GLP-1 naturelle, en augmentant la sensation de satiété et en réduisant la sensation de faim et les envies de manger (*cravings*)

¹. Le programme d'études STEP a été développé pour évaluer l'efficacité du sémaglutide injectable (toujours en association à

un programme de modification du mode de vie) sur la perte de poids chez des patients obèses (ou en surcharge pondérale avec comorbidités).

Dans cet article, nous passons en revue quelques résultats de ce programme STEP pour faire le point à propos de l'usage du sémaglutide injectable dans l'obésité, **en dehors du diabète**.

Les études du programme STEP discutées ici ont en commun :

- D'avoir inclus des patients
 - obèses (BMI ≥ 30) ou en surpoids (BMI ≥ 27) mais avec au moins une pathologie associée à cet excès de poids (HTA, dyslipidémie, apnées du sommeil, maladie cardiovasculaire)
 - non diabétiques (la présence d'un diabète est un critère d'exclusion)
 - on constate en pratique que les participants sont majoritairement caucasiens et de sexe féminin (les $\frac{3}{4}$)
- D'associer au traitement évalué (sémaglutide, liraglutide ou placebo), dans l'ensemble des groupes étudiés, un programme mensuel de « lifestyle counselling » avec minimum 150 minutes /semaine d'activité physique et un déficit calorique de l'ordre de 500 kcal par jour.
- De proposer un schéma d'augmentation progressive des doses de sémaglutide injectable, en débutant par une dose faible (0,25mg par semaine) qui est augmentée par petits paliers toutes les 4 semaines pour atteindre après 16 semaines la dose de 2,4 mg/semaine.

Efficacité du sémaglutide

Après un an, le sémaglutide injectable en association à une adaptation du mode de vie est plus efficace que l'adaptation du mode de vie seule, pour réduire le poids

Dans le Folia d'avril 2021, nous avons détaillé les résultats de l'étude STEP 1² qui comparait l'effet du sémaglutide injectable (à la dose fixe de 2,4 mg/semaine) par rapport au placebo chez des patients non diabétiques obèses (ou en surpoids avec comorbidité). On constatait, après 68 semaines, une perte de poids supplémentaire de l'ordre de 13 kg.

Nous avons déploré l'absence de données comparatives directes, entre autre avec le liraglutide, commercialisé depuis 2016 en Belgique avec comme indication l'obésité (IMC ≥ 30) ou la surcharge pondérale (IMC ≥ 27) associée à au moins une comorbidité.

Nous posons aussi la question du maintien du bénéfice en cas d'arrêt du traitement. Deux études, publiées depuis lors (STEP 4 et 8), évaluent ces questions.

En combinaison à une adaptation du mode de vie, le sémaglutide permet une perte de poids plus importante que le liraglutide (étude STEP 8)

Dans l'étude STEP 8³, le sémaglutide injectable (à la dose de 2,4 mg/semaine) a été comparé au liraglutide (à la dose de 1,8 mg/jour), dans les 2 cas, en association à une adaptation du mode de vie. À la fin de l'étude, après 1 an et 4 mois environ, les patients qui ont reçu le sémaglutide injectable ont perdu en moyenne 9 kg supplémentaires par rapport aux patients qui ont reçu le liraglutide. L'étude n'est pas réalisée en aveugle, la différence d'administration, hebdomadaire pour le sémaglutide et quotidienne pour le liraglutide, étant avancée comme argument par les auteurs. Ceci constitue une source de biais dans l'analyse des résultats, en particulier concernant les effets indésirables.

- Nombre de participants : 338, leur âge moyen est de 49 ans
- Durée de l'étude : 68 semaines
- Critère d'évaluation primaire : pourcentage de variation du poids entre l'inclusion et la semaine 68, dans les deux groupes.
- Résultat pour ce critère : les participants qui ont reçu le sémaglutide injectable ont perdu en moyenne -15,8% de leur poids corporel alors que les participants qui ont reçu le liraglutide n'en ont perdu en moyenne que -6,4%. La différence moyenne entre les 2 groupes est statistiquement significative : variation moyenne du poids = -9,4% (IC à 95% de -12 à -6,8). En valeur absolue, cette différence est de l'ordre de 9 kg.

Même en maintenant l'adaptation du mode de vie, l'arrêt du sémaglutide injectable est associé à une reprise de poids (étude STEP 4)

L'étude STEP 4⁴ est constituée d'une phase de run-in de 20 semaines où l'ensemble des participants reçoivent du sémaglutide injectable (schéma progressif jusqu'à la dose cible de 2,4 mg/semaine) en association à une adaptation du mode de vie, suivie d'une phase de 48 semaines où seuls les participants qui ont pu atteindre la dose cible (89%) ont poursuivi l'étude. Ces derniers ont été randomisés en 2 groupes, l'un qui continue à recevoir le sémaglutide injectable, et l'autre qui reçoit un placebo, toujours en association à une adaptation du mode de vie. À partir de la randomisation (semaine 20), les participants qui ont poursuivi le sémaglutide injectable ont continué à perdre du poids, alors que les participants qui ont été placés sous placebo ont repris du poids. La différence moyenne entre les groupes, entre la semaine 20 et la semaine 68, est de l'ordre de 13 kg. La reprise du poids est constatée dès l'arrêt du sémaglutide injectable.

- Nombre de participants : 902 (run-in) puis 803 (à partir de la 20e semaine), leur âge moyen est de 46 ans.
- Durée de l'étude : 68 semaines en tout.
- 11% des participants n'ont pas atteint la dose cible, dont la moitié en raison d'effets indésirables, majoritairement gastro-intestinaux.
- Critère d'évaluation primaire : pourcentage de variation du poids entre la semaine 20 (fin de la phase de run-in) et la semaine 68, dans les deux groupes. Les participants qui ont poursuivi le sémaglutide injectable ont perdu en moyenne -7,9 % de leur poids, alors que les participants qui ont reçu le placebo ont repris en moyenne 6,9 % de leur poids. La différence moyenne entre les 2 groupes est statistiquement significative : variation moyenne du poids = -14,8 % avec IC à 95 % de -16,0 à -13,5 ; $p < 0,001$. En valeur absolue, cette différence est de l'ordre de 13 kg.
- Au terme de l'étude, les participants qui ont reçu 68 semaines de sémaglutide injectable ont perdu 17,4 % de leur poids de départ, alors que les participants ayant reçu 20 semaines de sémaglutide injectable suivi de 48 semaines de placebo ont perdu en moyenne 5 % de leur poids de départ, ce qui donne une différence entre les groupes, au terme de l'étude, de -12,4 % (IC à 95 % de -13,7 à -11,0). Cette différence est statistiquement significative également.

Le sémaglutide injectable a également montré un bénéfice sur le poids chez l'adolescent à partir de 12 ans

Une étude a comparé le sémaglutide injectable à la dose de 2,4 mg/semaine au placebo (en combinaison à une adaptation du mode de vie dans les 2 cas) chez environ 200 adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) obèses ou en surpoids avec au moins une comorbidité⁵. Après 68 semaines, on constate une différence moyenne d'IMC de l'ordre de 16% en faveur des patients ayant reçu le sémaglutide injectable (critère d'évaluation primaire de cette étude). Depuis le 30 mars 2023, l'EMA autorise le sémaglutide pour le traitement de l'obésité à partir de l'âge de 12 ans.

- Au moment de l'inclusion dans l'étude, les participants ont en moyenne un IMC de 37. Après 68 semaines, ceux qui ont reçu le sémaglutide injectable (en complément de l'adaptation du mode de vie) ont réduit leur IMC de 16,1% en moyenne (soit - 5,8 points d'IMC). Ceux qui ont reçu le placebo (donc une adaptation du mode de vie seul) ont augmenté leur IMC de 0,6% en moyenne (soit +0,1 point d'IMC).
- Les conditions EMA pour l'indication du sémaglutide à partir de 12 ans sont les suivantes :
 - IMC \geq 95ème percentile (selon l'âge et le sexe) et poids > 60 kg
 - Arrêt du traitement si l'IMC n'est pas réduit d'au moins 5% après 12 semaines à la dose maximale tolérée

Nous ne savons pas si le sémaglutide apporte un bénéfice pour d'autres pathologies généralement associées à l'obésité et au surpoids

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de données à propos d'un bénéfice éventuel du sémaglutide sur des critères pertinents sur le plan clinique (problèmes de santé liées à l'obésité, tels que maladies cardiovasculaires, dépression et cancers)⁶. Une étude est actuellement en cours (étude SELECT - NCT 03574597). Elle évaluera, sur une période de 5 ans environ, les effets du sémaglutide injectable à la dose de 2,4 mg/semaine, en comparaison au placebo, sur un critère d'évaluation primaire composé d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) chez des patients obèses ou en surpoids avec antécédents cardiovasculaires. Nous reviendrons sur les résultats de cette étude dès leur publication (la fin de l'étude est prévue pour l'automne 2023).

La durée optimale du traitement n'est toujours pas claire actuellement

Dans l'étude STEP 4⁴, l'arrêt du traitement avec le sémaglutide injectable hebdomadaire est associé à une reprise de poids quasi immédiate. Par ailleurs, on observe un ralentissement de la perte de poids, dès le 5^{ème} mois dans l'étude STEP 1² et le 7^{ème} mois dans l'étude STEP 4⁴, et un plateau à partir de la fin de la première année de traitement.

L'étude STEP 5 évalue le sémaglutide injectable comparativement au placebo sur une durée plus longue (104 semaines)⁷. À la fin de la période de suivi, les patients sous sémaglutide injectable ont perdu en moyenne 15,2% de leur poids contre 2,6 % sous placebo (il s'agissait du critère d'évaluation primaire dans cette étude). Pour rappel, dans l'étude STEP 1, les patients qui avaient reçu le sémaglutide injectable pendant 68 semaines avaient perdu en moyenne 15 % de leur poids, contre 2,5% sous placebo². Ces données vont dans le sens d'une stagnation de la perte de poids au-delà de la première année de traitement.

Sécurité du sémaglutide

La sécurité d'emploi du sémaglutide semble acceptable, mais sa tolérance (digestive) n'est pas bonne

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés dans ces RCT sont d'ordre gastro-intestinal. Ils sont le plus souvent décrits comme légers à modérés et de résolution spontanée. Ces effets indésirables gastro-intestinaux sont néanmoins très souvent mentionnés comme responsables d'arrêts de traitement. Les effets indésirables graves ne sont pas plus fréquents avec le sémaglutide injectable comparativement au placebo. Seules deux pancréatites, d'évolution spontanément favorable, sont décrites dans les études discutées ici.

Avec une utilisation du sémaglutide injectable à plus large échelle et à doses élevées, des effets indésirables, plus rares mais potentiellement sérieux, vont survenir chez un plus grand nombre de patients

Les patients présentant des risques pour des complications plus rares mais sévères, déjà décrites avec le sémaglutide dans le diabète de type 2, ont été exclus du programme STEP, ce qui ne permet pas d'évaluer correctement ces risques.

- Ont été exclus systématiquement du programme STEP, les patients
 - avec des antécédents de pancréatite, de troubles psychiatriques (dépression majeure, idées suicidaires, ...), de cancer endéans les 5 ans ou d'un événement cardiovasculaire récent (<60 jours).
 - avec des antécédents ou présence chez un parent du premier degré d'un cancer médullaire de la thyroïde ou d'un *Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2*.

Depuis sa commercialisation, on a observé, avec le sémaglutide, des cas d'obstruction intestinale, de lithiase biliaire, de pancréatite, de réaction graves d'hypersensibilité et d'hépatite⁵. L'Agence européenne des médicaments (EMA) propose un plan de minimisation des risques⁸ dans le cadre de l'usage des analogues du GLP-1 dans l'obésité (liraglutide et sémaglutide). Plusieurs risques sont pointés, parmi lesquels l'aggravation de la rétinopathie chez les patients diabétiques (avec le sémaglutide), le risque de cancer pancréatique et de cancer médullaire de la thyroïde et l'absence d'informations à propos, entre autres, d'un usage *off label* (c'est-à-dire un usage chez des patients dont l'IMC est inférieur à 27 ou entre 27 et 30 mais sans pathologie associée au surpoids) et d'un usage chez la femme enceinte.

Commentaires du CBIP

- Les résultats des études du programme STEP, avec le sémaglutide injectable, montrent une perte de poids nettement supérieure à celle généralement rencontrée avec les autres options médicamenteuses dans l'obésité. Néanmoins, ils s'appliquent principalement à une population non diabétique, majoritairement caucasienne et de sexe féminin. Il serait utile de disposer d'études dans des populations plus diversifiées.
- Le contexte expérimental implique une motivation des participants, entre autres à propos des mesures de modification du mode de vie. Des études plus pragmatiques méritent d'être réalisées également, pour voir comment évolue le poids dans un contexte plus proche de la vie réelle⁹.
- On constate le ralentissement, voire la stagnation de la perte de poids au-delà de la première année de traitement. On constate également une reprise de poids dès l'arrêt du traitement. Il faudrait d'autres arguments qu'un bénéfice sur le poids (par exemple, un bénéfice sur des pathologies associées au surpoids et à l'obésité) pour justifier la poursuite du traitement, exposant le patient à des risques et un coût. Les facteurs qui expliquent le ralentissement de la perte de poids méritent également d'être étudiés.
- Les données de sécurité d'usage à long terme des analogues du GLP-1, à des doses plus élevées que dans le traitement du diabète, sont encore limitées, ce qui justifie la prudence, surtout chez les enfants et adolescents.

- Les données comparatives directes entre les analogues du GLP-1 et les autres médicaments dans l'obésité sont quasi inexistantes¹⁰.
- À propos de l'usage *off-label* : les analogues du GLP-1, et le sémaglutide injectable en particulier, sont actuellement vantés sur les réseaux sociaux pour une perte facile et rapide de poids. On assiste à un détournement de la forme prescrite dans le diabète (Ozempic®). Pour le traitement de l'obésité d'une part, en raison de l'absence de commercialisation à ce jour de la spécialité enregistrée pour cette indication (Wegovy®) mais aussi, dans certains cas, dans le but de perdre quelques kilos en dehors des critères d'indication reconnus par l'EMA. La conséquence directe étant une pénurie du produit (voir Folia de septembre 2022). Outre l'impact négatif de cette pénurie pour les personnes chez qui ces molécules sont parfaitement indiquées, la problématique de la sécurité d'emploi et de la balance bénéfique/risque de ces molécules dans des populations non ciblées dans les études cliniques doit être soulignée.

Sources

- 1 Wegovy : EPAR – medicine overview. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/wegovy-epar-medicine-overview_en.pdf
- 2 Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
- 3 Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. 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*. 2022 Jan 11;327(2):138-150. doi: 10.1001/jama.2021.23619. PMID: 35015037; PMCID: PMC8753508.
- 4 Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224. PMID: 33755728; PMCID: PMC7988425.
- 5 Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al ; STEP TEENS Investigators. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15;387(24):2245-2257. doi: 10.1056/NEJMoa2208601. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36322838.
- 6 Sémaglutide et excès de poids, *La Revue Prescrire* 2022;42:469(811-3).
- 7 Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2083-2091. doi: 10.1038/s41591-022-02026-4. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36216945; PMCID: PMC9556320.
- 8 Wegovy : EPAR – Risk management plan summary. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/wegovy-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
- 9 Lau D, Padwal R. In adults with overweight or obesity, continued weekly semaglutide after a 20-wk run-in improved weight loss. Comment on : Rubino D, Abrahamsson N, Davies M , et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity : the step 4 randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(14):1414-1425. *Ann Intern Med* 2021;174(8):JC88. doi: 10.7326/ACPJ202108170-088.
- 10 Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2022;399:259-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01640-8.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.