

Public Assessment Report
WEGOVY®

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: Wegovy®
Bentuk sediaan	: Larutan injeksi
Zat aktif	: Semaglutide 0,68 mg/mL; 1,34/mL; 1,34 mg/mL; 2,27 mg/mL; 3,2 mg/mL
Kemasan	: 1. Dus, 1 cartridge @ 1,5 mL in pre-filled pen (FlexTouch®) (0,25 mg/dosis) + 4 jarum NovoFine® Plus 2. Dus, 1 cartridge @ 1,5 mL in pre-filled pen (FlexTouch®) (0,5 mg/dosis) + 4 jarum NovoFine® Plus 3. Dus, 1 cartridge @ 3 mL in pre-filled pen (FlexTouch®) (1 mg/dosis) + 4 jarum NovoFine® Plus 4. Dus, 1 cartridge @ 3 mL in pre-filled pen (FlexTouch®) (1,7 mg/dosis) + 4 jarum NovoFine® Plus 5. Dus, 1 cartridge @ 3 mL in pre-filled pen (FlexTouch®) (2,4 mg/dosis) + 4 jarum NovoFine® Plus®.
Pemilik Ijin Edar	: PT Beta Pharmacon
Produsen	: Diproduksi dan dikemas oleh Novo Nordisk A/S, Hillerod, Denmark dan dirilis oleh Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark
Kategori Registrasi	: Registrasi Obat yang sudah terdaftar dengan indikasi dan posologi baru
Indikasi yang diajukan:	<i>Adults</i> <i>Wegovy® is indicated as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity:</i> - <i>For weight management, including weight loss and weight maintenance, in adults with an initial Body Mass Index (BMI) of</i> • <i>≥ 30 kg/m² (obesity), or</i> • <i>≥ 27 kg/m² to < 30 kg/m² (overweight) in the presence of at least one weight-related comorbidity e.g. dysglycaemia (prediabetes or type 2 diabetes mellitus), hypertension, dyslipidaemia, obstructive sleep apnoea or cardiovascular disease.</i> - <i><u>To reduce the risk of major adverse cardiovascular events (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, or non fatal stroke) in adults with established cardiovascular disease and either obesity or overweight.</u></i>
Posologi yang diajukan	<i>Adults</i> <i>The maintenance dose of semaglutide 2.4 mg once-weekly is reached by starting with a dose of 0.25 mg. To reduce the likelihood of gastrointestinal symptoms, the dose should be escalated over a 16-week period to a maintenance dose of 2.4 mg once weekly (see Table 2). In case of significant gastrointestinal symptoms, consider delaying dose escalation or lowering to the previous dose until symptoms have improved. Weekly doses higher than 2.4 mg are not recommended.</i>

Table 2 Dose escalation schedule

Dose escalation	Weekly dose
Week 1–4	0.25 mg
Week 5–8	0.5 mg
Week 9–12	1 mg
Week 13–16	1.7 mg
Maintenance dose	2.4 mg

Special populations

Elderly (≥ 65 years old)

No dose adjustment is required based on age. Therapeutic experience in patients ≥ 85 years of age is limited.

PENGANTAR

Wegovy® mengandung semaglutide yang merupakan suatu analog *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) dengan 94% sekuen homolog dengan GLP-1 manusia. Wegovy® telah disetujui di Indonesia pertama kali pada tanggal 18 Juni 2024. Saat ini indikasi dan posologi baru diajukan, yaitu untuk pengobatan pasien dewasa dengan penyakit kardiovaskular dan obesitas atau kelebihan berat badan.

ASPEK MUTU

Tidak ada evaluasi aspek mutu.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

STUDI NON KLINIK

Tidak ada evaluasi data non klinik.

STUDI KLINIK

Data yang diserahkan adalah 1 laporan studi klinik EX9536-4388 SELECT, *Periodic Safety Update Report* (PSUR) dan dokumen *Risk Management Plan* (RMP).

1. Studi EX9536-4388 SELECT merupakan studi klinik fase 3 yang bertujuan untuk membandingkan efikasi dan keamanan Wegovy® pada pengobatan penyakit kardiovaskular dan obesitas atau kelebihan berat badan. Studi menginklusi subjek pasien pria atau wanita berusia ≥ 45 tahun dengan penyakit kardiovaskular dan obesitas atau kelebihan berat badan ($\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$). Pada studi ini, Wegovy® diberikan sekali seminggu selama maksimum 247 minggu.

Hasil studi menunjukkan sebagai berikut:

- Wegovy® memberikan efikasi yang lebih baik dari plasebo yang diukur berdasarkan parameter:
 - *Major adverse cardiovascular event* (MACE), yang lebih jarang terjadi pada Wegovy® dibandingkan dengan plasebo, yaitu 6,5% vs 8,0% (2,2 events per 100 PYO vs 2,8 events per 100 PYO). Analisis *primer time to first events adjudicated committee* (EAC)-confirmed MACE menunjukkan nilai *hazard ratio* (HR) sebesar 0,80 (95% CI 0,72; 0,90, ($p < 0,0001$)). Perbedaan *absolute risk* antara Wegovy® dan plasebo pada minggu ke-156 adalah -0,011 (95% CI -0,019; 0,004).
 - Estimasi risiko kematian kardiovaskular lebih rendah untuk Wegovy® dibandingkan dengan plasebo, dengan HR 0,85 [0,71; 1,01] 95% CI.
 - Jumlah kematian (*all-cause death*) lebih rendah pada penggunaan Wegovy® (4,3%) dibandingkan dengan plasebo (5,2%), dengan HR 0,81 (95% CI 0,71; 0,93).
 - Proporsi subjek dengan kejadian HF komposit yang dikonfirmasi EAC lebih rendah dengan Wegovy® dibandingkan dengan plasebo, yaitu 3,4% vs 4,1% subyek. Pada analisis *time to first EAC-confirmed composite HF outcome* diperoleh nilai HR sebesar 0,82 (95% CI 0,71; 0,96).
 - Risiko terjadinya *nephropathy* lebih rendah pada Wegovy® dibandingkan dengan plasebo. Risiko penurunan/perburukan fungsi ginjal pada penggunaan Wegovy® lebih rendah dibandingkan dengan plasebo (HR 0,78; 95% CI 0,63; 0,96).
- Data keamanan menunjukkan bahwa profil keamanan Wegovy® sebanding dengan plasebo. Tidak ada isu keamanan baru yang ditimbulkan pada penggunaan Wegovy®.

2. Data PSUR periode 01 Juni 2023 – 31 Mei 2024 disimpulkan sebagai berikut:

- Dari 01 Juni 2023 – 31 Mei 2024 terdapat 4 tindakan pembaruan label khusus untuk Wegovy®, 1 surat saran dan 3 pembaruan label untuk seluruh produk yang mengandung semaglutide.
- Tidak ada informasi baru yang mendukung atau membantah masalah keamanan yang teridentifikasi

sebelumnya yang diterima berdasarkan kejadian tidak diinginkan yang serius selama periode pelaporan PSUR ini.

- Selama periode pelaporan, 3 sinyal dipicu oleh data pasca pemasaran. Semua sinyal telah divalidasi dan diidentifikasi untuk sinyal pertama ditutup tanpa masalah keamanan yang teridentifikasi, diidentifikasi sebagai risiko penting yang teridentifikasi untuk sinyal kedua dan leaflet dan PIL diperbarui untuk memasukkan obstruksi usus sebagai reaksi obat yang merugikan dan untuk sinyal ketiga diidentifikasi sebagai risiko teridentifikasi yang tidak penting untuk Wegovy® dan akan dijelaskan dalam *Investigators Brochure*.
 - Tingkat pelaporan ADR yang lebih rendah untuk produk semaglutide yang disetujui selama periode pelaporan diamati dibandingkan dengan periode kumulatif. Mayoritas kejadian yang dilaporkan pada periode tersebut tidak serius (sekitar 90%).
 - Tidak ada pembaruan lain terhadap risiko penting atau informasi yang hilang selama periode pelaporan.
3. RMP menunjukkan tidak terdapat isu keamanan serius terkait penggunaan semaglutide:
- *Important identified risks: diabetic retinopathy complications (only for patients with type 2 diabetes mellitus)*
 - *Important potential risks: pancreatic cancer, medullary thyroid cancer*
 - *Missing information: pregnancy, lactation, patients with severe hepatic impairment.*

Kesimpulan hasil evaluasi

1. Penambahan indikasi dan posologi baru Wegovy® untuk penggunaan pada populasi *adults with established cardiovascular disease and either obesity or overweight* didukung oleh data klinik yang relevan, yaitu studi klinik fase IIIb EX9536-4388 SELECT.
2. Berdasarkan analisis PSUR periode 01 Juni 2023 – 31 Mei 2024 mendukung konsistensi profil keamanan semaglutide, dengan mayoritas laporan kejadian tidak serius dan hanya sedikit sinyal pasca pemasaran yang ditindaklanjuti melalui pembaruan label (termasuk penambahan obstruksi usus sebagai reaksi merugikan). Tidak ada pembaruan risiko penting lainnya.
3. Berdasarkan data RMP yang diserahkan, tidak terdapat isu keamanan serius yang baru, dengan risiko penting yang telah diketahui berupa komplikasi retinopati diabetik pada pasien dengan DM tipe 2, risiko potensial berupa kanker pankreas dan kanker tiroid meduler, serta keterbatasan data pada kehamilan, laktasi, dan pasien dengan gangguan fungsi hati berat.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari uji klinik Wegovy® memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - Wegovy® secara bermakna menurunkan risiko *major adverse cardiovascular event* (MACE) dibandingkan dengan plasebo (HR 0,80; 95% CI 0,72–0,90; $p < 0,0001$).
 - Mortalitas semua penyebab lebih rendah pada kelompok Wegovy® dibandingkan plasebo (HR 0,81; 95% CI 0,71–0,93).
 - *Outcome* kardiovaskular lainnya menunjukkan tren positif, termasuk penurunan kejadian gagal jantung komposit (HR 0,82; 95% CI 0,71–0,96).
 - Efek protektif terhadap fungsi ginjal terlihat dari penurunan risiko nefropati dan perburukan fungsi ginjal (HR 0,78; 95% CI 0,63–0,96).
 - Profil keamanan secara umum konsisten dengan data sebelumnya, tanpa temuan isu keamanan baru.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan:
 - Risiko kejadian tidak diinginkan yang telah dikenal, seperti gangguan gastrointestinal (mual, muntah, diare) dan reaksi di tempat suntikan.
 - Komplikasi retinopati diabetik tetap menjadi risiko penting pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2.
 - Potensi terjadinya obstruksi usus, sebagaimana tercermin dari pembaruan label pasca pemasaran.

- Risiko potensial kanker pankreas dan kanker meduler tiroid masih belum dapat sepenuhnya disingkirkan
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan:
- Data keamanan pada kelompok khusus masih terbatas, termasuk ibu hamil, menyusui, dan pasien dengan gangguan fungsi hati berat.
 - Data jangka panjang (>5 tahun) mengenai keamanan dan keberlanjutan manfaat belum sepenuhnya tersedia.
 - Sinyal pasca pemasaran memerlukan pemantauan berkelanjutan melalui kegiatan farmakovigilans aktif.
- d. Kesimpulan evaluasi risiko-manfaat:
- Secara keseluruhan, manfaat Wegovy® dalam menurunkan risiko *major adverse cardiovascular event* (MACE), mortalitas, serta memperbaiki *outcome* jantung dan ginjal pada pasien dewasa dengan penyakit kardiovaskular dan obesitas/kelebihan berat badan dinilai lebih besar dibandingkan dengan risikonya. Risiko yang ada sebagian besar dapat dikelola melalui pembaruan informasi produk, edukasi tenaga kesehatan, dan pemantauan klinis. Dengan pelaksanaan langkah mitigasi risiko dan kegiatan farmakovigilans yang memadai, profil manfaat–risiko Wegovy® dinilai positif untuk indikasi yang diajukan.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi penambahan indikasi dan posologi baru Wegovy® **diterima dengan perbaikan indikasi** sebagai berikut:

Indication

Adults

Wegovy® is indicated as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity:

- *For weight management, including weight loss and weight maintenance, in adults with an initial Body Mass Index (BMI) of*
 - *$\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesity), or*
 - *$\geq 27 \text{ kg/m}^2$ to $< 30 \text{ kg/m}^2$ (overweight) in the presence of at least one weight-related comorbidity e.g. dysglycaemia (prediabetes or type 2 diabetes mellitus), hypertension, dyslipidaemia, obstructive sleep apnoea or cardiovascular disease.*
- *To reduce the risk of major adverse cardiovascular events (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke) in adults with established cardiovascular disease and either obesity or overweight (see clinical studies).*

Posology

Adults

The maintenance dose of semaglutide 2.4 mg once-weekly is reached by starting with a dose of 0.25 mg. To reduce the likelihood of gastrointestinal symptoms, the dose should be escalated over a 16-week period to a maintenance dose of 2.4 mg once weekly (see Table 2). In case of significant gastrointestinal symptoms, consider delaying dose escalation or lowering to the previous dose until symptoms have improved. Weekly doses higher than 2.4 mg are not recommended.

Table 2 Dose escalation schedule

Dose escalation	Weekly dose
Week 1–4	0.25 mg
Week 5–8	0.5 mg
Week 9–12	1 mg
Week 13–16	1.7 mg
Maintenance dose	2.4 mg

Special populations

Elderly (≥ 65 years old)

No dose adjustment is required based on age. Therapeutic experience in patients ≥ 85 years of age is limited.