

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 :
 - Dus, 1 cartridge @ 1,5 ml in pre-filled pen (FlexTouch®) (0,25 mg/dosis) + 4 jarum NovoFine® Plus
 - Dus, 1 cartridge @ 1,5 ml in pre-filled pen (FlexTouch®) (0,5 mg/dosis) + 4 jarum NovoFine® Plus
 - Dus, 1 cartridge @ 3 ml in pre-filled pen (FlexTouch®) (1 mg/dosis) + 4 jarum NovoFine® Plus
 - Dus, 1 cartridge @ 3 ml in pre-filled pen (FlexTouch®) (1,7 mg/dosis) + 4 jarum NovoFine® Plus
 - 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 produk biologi yang sudah terdaftar dengan indikasi dan posologi baru
- Indikasi yang diajukan: 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.

Adolescents (≥ 12 years)

- Wegovy® is indicated as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for weight management in adolescents ages 12 years and above with*
- obesity* and
 - body weight above 60 kg.

Treatment with Wegovy® should be discontinued and re-evaluated if adolescent patients have not reduced their BMI by at least 5% after 12 weeks on the 2.4 mg or maximum tolerated dose.

**Obesity (BMI $\geq 95^{\text{th}}$ percentile) as defined on sex- and age-specific BMI growth charts (CDC.gov) (see Table 1).*

Table 1 BMI cut-off points for obesity ($\geq 95^{\text{th}}$ percentile) by sex and age for paediatric patients aged 12 and older (CDC criteria)

Age (years)	BMI (kg/m ²) at 95 th Percentile	
	Males	Females
12	24.2	25.2
12.5	24.7	25.7
13	25.1	26.3
13.5	25.6	26.8

14	26.0	27.2
14.5	26.4	27.7
15	26.8	28.1
15.5	27.2	28.5
16	27.5	28.9
16.5	27.9	29.3
17	28.2	29.6
17.5	28.6	30.0

Limitation of Use

Wegovy® contains semaglutide and should not be co-administered with other semaglutide containing products or with any other GLP-1 receptor agonist. The safety and effectiveness of Wegovy® in combination with other products intended for weight loss, including prescription drugs, over-the-counter drugs, and herbal preparations, have not been established. Wegovy® has not been studied in patients with a history of pancreatitis (see section 4.4).

Posologi yang diajukan : 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

Adolescents

For adolescents ages 12 years and above, the same dose escalation schedule as for adults should be applied (see Table 2). The dose should be increased until 2.4 mg (maintenance dose) or maximum tolerated dose has been reached. Weekly doses higher than 2.4 mg are not recommended.

Patients with type 2 diabetes

When initiating semaglutide in patients with type 2 diabetes, consider reducing the dose of concomitantly administered insulin or insulin secretagogues (such as sulfonylureas) to reduce the risk of hypoglycaemia, see section 4.4.

Clinical data on efficacy and safety are limited to 68 weeks.

Missed dose

If a dose is missed, it should be administered as soon as possible and within 5 days after the missed dose. If more than 5 days have passed, the missed dose should be skipped, and the next dose should be administered on the regularly

scheduled day. In each case, patients can then resume their regular once weekly dosing schedule. If more doses are missed, reducing the starting dose for re-initiation should be considered.

Special populations

Elderly (≥ 65 years old)

No dose adjustment is required based on age. Therapeutic experience in patients ≥ 75 years of age is limited, and greater sensitivity of some older individuals cannot be excluded.

Patients with renal impairment

No dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment. Experience with the use of semaglutide in patients with severe renal impairment is limited. Semaglutide is not recommended for use in patients with severe renal impairment ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$) including patients with end-stage renal disease (see sections 4.4, 4.8 and 5.2).

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment. Experience with the use of semaglutide in patients with severe hepatic impairment is limited. Semaglutide is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment and should be used cautiously in patients with mild or moderate hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population

No dose adjustment is required for adolescents ages 12 years and above. The safety and efficacy of semaglutide in children below 12 years of age and prepubertal adolescent have not been established.

Method of administration

Subcutaneous use.

Wegovy[®] is administered once weekly at any time of the day, with or without meals.

It is to be injected subcutaneously in the abdomen, in the thigh or in the upper arm. The injection site can be changed. It should not be administered intravenously or intramuscularly.

The day of weekly administration can be changed if necessary, as long as the time between two doses is at least 3 days (> 72 hours). After selecting a new dosing day, once-weekly dosing should be continued.

Patients should be advised to read the instruction for use included in the package leaflet carefully before administering the medicinal product.

For further information before administration see section 6.6.

PENGANTAR

Wegovy[®] mengandung semaglutide, suatu agonis reseptor *GLP-1* yang sebelumnya telah disetujui untuk manajemen berat badan pada pasien dewasa. Saat ini, perluasan indikasi diajukan untuk digunakan pada remaja usia ≥ 12 tahun dengan obesitas dan berat badan $> 60 \text{ kg}$, sebagai tambahan terhadap diet rendah kalori dan peningkatan aktivitas fisik. Untuk mendukung registrasi penambahan indikasi dan posologi baru Wegovy[®] yang diajukan melalui jalur 120 Hari Kerja (*reliance*, dengan negara referensi Uni Eropa), diserahkan *Assessment Report EMA*, studi klinik (NN9536-4451 STEP Teens), *Pharmacokinetic Modelling Report STEP Teens*, *Periodic Safety Update Report (PSUR)* dan *Risk Management Plan (RMP)*.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

N/A

Studi Klinik

1) Efikasi

Efikasi Wegovy® pada populasi remaja (≥ 12 tahun) dinilai melalui studi NN9536-4451 (*STEP Teens*), yang merupakan uji klinik fase 3, *double-blind, randomised, placebo-controlled* pada remaja usia 12–<18 tahun dengan obesitas atau *overweight* disertai ≥ 1 komorbiditas terkait berat badan. Pemberian Wegovy® seminggu sekali vs placebo sebagai *adjunct therapy* pada pasien obesitas (di samping diet rendah kalori dan aktivitas fisik) pada minggu ke-68 menunjukkan:

a. Wegovy® superior terhadap placebo berdasarkan:

- Perubahan BMI (%) dibandingkan *baseline* pada minggu ke-68: -16,14% vs 0,61%; *estimated treatment difference* (ETD) -16,75 %-points [-20,27; -13,23] 95% CI.
- Proporsi subjek dengan penurunan berat badan $\geq 5\%$ sebesar 72,5% vs 17,7%; *odds ratio* 14,02 [6,34; 31,02] 95% CI.

b. Penurunan berat badan lebih besar pada Wegovy® dibandingkan placebo:

- Perubahan berat badan (kg): -15,34 kg vs 2,39 kg; ETD: -17,73 kg [-21,76; -13,70] 95% CI.
- Perubahan berat badan (%): -14,7% vs 2,7%; ETD: -17,4 %-points [-21,1; -13,7] 95% CI.

c. Perubahan lingkaran pinggang lebih besar pada Wegovy® dibandingkan placebo, dengan ETD -12,14 cm [-15,59; -8,69] 95% CI.

2) Berdasarkan analisis farmakokinetik, paparan Wegovy® *similar* antara remaja dan dewasa.

3) Risiko / keamanan:

Secara umum, profil keamanan Wegovy® pada remaja serupa dengan yang telah diketahui pada populasi dewasa:

- Tidak ada efek samping baru yang dilaporkan.
- Subjek yang melaporkan *Adverse Events* (AE) sebanding antara semaglutide dan placebo (78,9% vs 82,1%). AE terkait obat lebih tinggi pada semaglutide dibanding placebo (*probably related* 34,6% vs 22,4%, *possibly related* 45,1% vs 23,9%).
- AE yang paling banyak dilaporkan antara semaglutide dan placebo yaitu gangguan *gastrointestinal* (61,7% vs 41,8%) yang utamanya berupa mual, muntah dan diare.
- *Serious Adverse Event* (SAE) sebanding antara Wegovy® dan placebo (11,3% vs 9%). SAE *cholelithiasis* terjadi lebih banyak pada Wegovy® (2,3% vs 0%).
- Dilaporkan 9 AE yang menyebabkan penghentian pengobatan dimana 6 AE terjadi di Wegovy® dan 3 AE terjadi di placebo. Tidak ada kematian selama studi. 1 subjek positif antibodi anti-semaglutide pada minggu ke-68 namun negatif pada minggu ke-75 sehingga hasil positif tersebut kemungkinan merupakan respon antibodi yang bersifat sementara. Tidak ada subjek yang positif terhadap antibodi anti-semaglutide netralisasi atau antibodi anti-semaglutide *cross-reacting* dengan GLP-1 endogen. Kejadian alergi lebih tinggi pada Wegovy® dan semuanya bersifat *non-serious* dengan tingkat keparahan ringan – sedang.

4) Keseluruhan subjek studi adalah remaja pubertal (*Tanner Stage* 2-5), sedangkan subyek dengan *Tanner Stage* 1 dieksklusi dari studi, sehingga dipertimbangkan perlu dicantumkan pembatasan penggunaan (*Limitation of Use*).

Hasil evaluasi terhadap studi di atas:

Studi NN9536-4451 (*STEP Teens*) dinilai memiliki kualitas metodologis yang baik, dengan desain studi yang *robust* dan populasi yang sesuai dengan indikasi yang diajukan. Hasil efikasi menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik dan bermakna secara klinis antara Wegovy® dan placebo.

Data keamanan menunjukkan profil yang serupa dengan populasi dewasa dan tidak ditemukan sinyal keamanan baru yang perlu dikhawatirkan. Dengan demikian, data yang diajukan dinilai memadai untuk mendukung perluasan indikasi.

EVALUASI

Penilaian Manfaat – Risiko

Evaluasi terhadap aspek mutu, efikasi, dan keamanan menunjukkan bahwa Wegovy® memiliki manfaat yang sebanding dengan placebo serta memiliki profil keamanan yang dapat diterima.

- 1. Aspek yang menguntungkan
 - Efikasi yang bermakna secara klinis dalam menurunkan berat badan dan memperbaiki parameter metabolik pada remaja obesitas.
 - Skema pemberian mingguan dengan titrasi bertahap meningkatkan kemungkinan kepatuhan pasien.
 - Data remaja menunjukkan konsistensi hasil dengan populasi dewasa dari studi sebelumnya.
- 2. Aspek yang tidak menguntungkan
 - Efek samping *gastrointestinal* seperti mual dan muntah cukup sering terjadi, meskipun umumnya bersifat ringan dan dapat ditoleransi dengan baik.
 - Adanya kejadian *cholelithiasis* dan peningkatan denyut nadi yang perlu dimonitor selama terapi jangka panjang.
- 3. Ketidakpastian dan keterbatasan
 - Studi hanya mencakup populasi remaja yang sudah mengalami pubertas (*Tanner Stage* ≥2), sehingga data pada remaja prapubertas belum tersedia.
 - Durasi studi terbatas hingga 68 minggu; belum tersedia data keamanan dan efektivitas jangka panjang (>2 tahun) untuk populasi remaja.

Kesimpulan Evaluasi Manfaat – Risiko

Berdasarkan evaluasi terhadap data klinik dan keamanan, termasuk studi pivotal NN9536-4451 (*STEP Teens*), serta mempertimbangkan manfaat klinik yang bermakna dalam penurunan berat badan dan perbaikan parameter metabolik pada populasi remaja obesitas, maka Wegovy® memiliki profil manfaat–risiko yang *favourable* dan dapat diterima secara ilmiah untuk digunakan pada remaja usia ≥12 tahun dengan obesitas, sebagai tambahan terhadap diet rendah kalori dan peningkatan aktivitas fisik.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi perubahan indikasi dan posologi WEGOVY larutan injeksi **diterima dengan perbaikan indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indikasi

[...] Limitation of Use [...] Adolescents (>12 years) The safety and efficacy of semaglutide in prepubertal adolescents (Tanner stage 1) have not been established.

Posologi

Paediatric population. No dose adjustment is required for adolescents ages 12 years and above. The safety and efficacy of semaglutide in children below 12 years of age and prepubertal adolescent have not been established.