

Public Assessment Report
TEZA

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: TEZA
Bentuk sediaan	: Tablet salut selaput
Zat aktif	: <i>Tegoprazan</i> 50 mg
Kemasan	: Dus, 3 blister @ 10 tablet salut selaput
Pendaftar	: PT. Kalbe Farma Tbk.
Produsen	: HK inno.N Corporation, Korea
Kategori Registrasi	: Registrasi obat baru dengan zat aktif baru
Indikasi yang diajukan:	: Pengobatan penyakit refluks gastroesofagus (GERD) erosif dan non-erosif, ulkus lambung, dan eradikasi <i>H. pylori</i> diberikan secara bersamaan dengan terapi antibiotik yang tepat pada pasien dengan ulkus peptikum dan / atau gastritis atrofi kronik.
Posologi yang diajukan	: Dewasa : Pengobatan penyakit refluks gastroesofagus non-erosif: 50 mg satu kali sehari selama 4 minggu TEZA dapat diminum tanpa memperhatikan makan

PENGANTAR

TEZA merupakan obat dengan zat aktif baru *tegoprazan*, yaitu *potassium-competitive acid blocker* (P-CAB) yang secara *reversible* menghambat sekresi asam lambung dengan berikatan secara kompetitif dengan kalium pada pompa proton ($H^+/K^+-ATPase$) yang ada pada sel-sel dinding lambung. *Tegoprazan* akan berikatan dengan reseptor bergantung pada konsentrasi dan menghambat sekresi asam lambung. Ikatan bersifat *reversible*. *Tegoprazan* menghambat pompa proton secara langsung tanpa aktivasi oleh asam. Mengingat *tegoprazan* merupakan zat aktif baru, saat ini evaluasi difokuskan pada data uji non klinik, klinik, dan mutu obat untuk pembuktian efikasi, keamanan, dan mutu obat lebih lanjut.

ASPEK MUTU

Teza (*tegoprazan*) tersedia dalam bentuk tablet salut selaput, mengandung *tegoprazan* 50 mg. Obat jadi mengandung excipien yang terdiri dari *polyvinyl alcohol*, *titanium dioxide*, *polyethyleneglycol 3350*, *talc*, *iron oxide red*.

Zat Aktif

Zat aktif *tegoprazan* merupakan serbuk kristal putih hingga kuning terang atau pink dan telah dilakukan karakterisasi, diantaranya pemerian, rotasi optik, enantiomer, kelarutan, pH larutan, pKa, *Partition coefficient*, *LogP*, dan higroskopisitas.

Tegoprazan tidak larut dalam air, sedikit larut pada eter dan mudah larut pada *metanol*, *etanol*. *Tegoprazan* memiliki satu pusat kiral dan diproduksi S-form. Isomer bentuk R dikontrol oleh kriteria enantiomer (NMT 0,1%)

Struktur kimia *tegoprazan* telah ditunjukkan berdasarkan uji *by elemental analysis*, *IR spectroscopy*, *NMR spectroscopy*, *mass spectrometry* dan *optical rotation*, serta pengujian polimorfisme dengan DSC data dan XRD data.

Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan terdiri dari *pemerian (visual)*, *identification (IR, HPLC)*, *differential scanning calorimetry (DSC)*, *purity (heavy metals, palladium, enantiomer, related substance [high performance liquid chromatography (HPLC)])*, *water content*, *residue on ignition*, *assay (HPLC)*, *residual solvent (GC)*.

Uji stabilitas zat aktif telah dilakukan dan menunjukkan obat stabil ketika disimpan pada suhu 25°C. Uji stabilitas *stress test* dan *photostability* dalam kondisi OPEN dan CLOSE (tahan cahaya) dan ketika dilarutkan pada 0,26 % (20 % ACN) dan 0,57 % (*etanol*) tidak menghasilkan impurity baru, hanya *impurity* BE010 (sudah teridentifikasi pada S3.2) yang muncul.

Obat jadi

Obat jadi diproduksi dalam bentuk tablet salut selaput berbentuk asimetris dan berwarna pink terang.

Proses pembuatannya dilakukan dengan granulasi basah, dan juga dilakukan identifikasi terhadap tahapan kritikal, termasuk *in-process controls* yang dilakukan pada proses pengeringan, pengadukan, pencetakan penyalutan, dan pengemasan. Validasi proses telah dilakukan terhadap 3 bets skala produksi. Hasil validasi proses menunjukan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang

ditetapkan.

Spesifikasi obat telah ditetapkan yaitu pemerian (visual), identifikasi (HPLC), Assay (HPLC), *impurities* (HPLC), *uniformity of dosage units* (HPLC), dan disolusi. Parameter dalam spesifikasi dipilih berdasarkan karakteristik fisikokimia dan sifat kritikal zat aktif dengan mempertimbangkan antara lain hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik, data stabilitas jangka panjang. Metode analisa yang digunakan telah divalidasi. Hasil analisa bets memberikan hasil yang memenuhi spesifikasi yang dipersyaratkan.

Data stabilitas dari 3 bets obat skala produksi telah dilakukan pada zona IVB, yaitu pada suhu 30°C/75% RH selama 24 bulan dan suhu 40°C/75% RH selama 6 bulan dengan hasil yang memenuhi spesifikasi yang dipersyaratkan.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, Teza tablet salut selaput dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non Klinik

Farmakologi

1. Studi kinetik menunjukkan bahwa *tegoprazan* menunjukkan inhibisi kompetitif dan reversibel terhadap H⁺/K⁺-ATPase lambung babi. Aktivitas inhibisi metabolit M1 hanya sebesar 1/12-nya *tegoprazan*, dan inhibisinya reversibel.
2. Secara in vitro, *tegoprazan* mempunyai afinitas ikatan yang rendah terhadap saluran ion hERG pada sel HEK293 (K_i > 17 µM). *Tegoprazan* tidak berefek pada arus hERG pada sel HEK293, dengan IC₅₀ > 16,8 µM, yang minimal 7,7 kali lipat lebih tinggi daripada kadar plasma maksimal pada dosis klinis yang direncanakan, dan minimal 84 kali lipat daripada kadar plasma bebas maksimal berdasarkan kecepatan ikatan protein plasma manusia.
3. *Tegoprazan* per oral tidak mempengaruhi sistem saraf sentral dan perifer pada tikus, sampai dosis 300 mg/kg, terlihat dari tidak adanya perubahan gejala umum dan perilaku.

Farmakokinetik

1. Sesudah pemberian *tegoprazan* pada tikus dan anjing, *tegoprazan* diabsorpsi baik dengan T_{max} 0,25-0,33 jam dan 0,67 jam dan t_{1/2} 1,6-2 jam dan 2,41 jam, masing-masing. Terdapat peningkatan absorpsi yang *dose-dependent* dari 0,3-3 mg/kg, tetapi terdapat peningkatan absorpsi nonlinear pada dosis lebih tinggi, diduga karena saturasi metabolisme. Bioavailabilitas absolut oral pada tikus dan anjing adalah 49,8-59,5% dan 50,1%.
2. Pada tikus, *tegoprazan* terdistribusi tinggi pada lambung, hati, ginjal, dan vesika urinaria, sedangkan distribusi pada organ lain jumlahnya rendah atau minimal, termasuk sistem saraf pusat, tulang, mata, dan testis. *Tegoprazan* dan metabolitnya mempunyai afinitas terhadap melanin, tetapi tidak ada perbedaan pola distribusi antara tikus albino dan tikus berpigmen.
3. Kadar *tegoprazan* utuh dalam urin pada tikus, anjing, dan manusia terdeteksi < 1%, sedangkan *tegoprazan* dan M1 terutama terdeteksi dalam plasma pada tikus dan manusia. *Tegoprazan* terutama diekskresi dalam empedu dan urine melalui metabolisme. Tidak ada perbedaan dalam hal jenis kelamin untuk jumlah radioaktivitas yang diekskresi dalam urin dan feces, yaitu 22,3-23,6% dalam urin dan 65,3-69,5% dalam feces. Ekskresi sebagai obat utuh dalam empedu dan urin sebesar < 1% dosis. Obat utuh dan M1 diperoleh dalam feces sebesar 15% dan 6%.
4. Potensi interaksi obat melalui inhibisi atau substrat transporter, inhibisi/induksi CYP, inhibisi UGT terbukti rendah. *Tegoprazan* mungkin mempunyai potensi interaksi dengan obat yang merupakan substrat OATP1B1.

Toksistas Non Klinis

1. *Tegoprazan* negatif dalam uji mutasi *reverse* bakteri menggunakan *Salmonella* dan *E. coli*. *Tegoprazan* positif dalam uji aberasi kromosom sel CHL, tetapi negatif dalam uji mikronukleus *in vivo* menggunakan sel sumsum tulang tikus untuk tidak menginduksi mikronukleus.
2. Dalam studi karsinogenesis selama 2 tahun pada tikus, tumor neuroendokrin gastrointestinal ditemukan pada kelompok jantan yang diberi 15 mg/kg/hari (sekitar 4,8 kali AUC dari dosis yang direkomendasikan pada manusia) dan kelompok betina yang diberi 6 mg/kg/hari (sekitar 6,8 kali AUC dari dosis yang direkomendasikan pada manusia). Tidak ada efek pada fertilitas dan awal perkembangan embrio yang diamati hingga dosis tinggi 500 mg/kg/hari. Sebagai hasil dari studi embrio dan janin, rusuk servikal *supernumerary* yang pendek telah ditemukan dengan insidensi lebih tinggi pada tikus. NOAEL untuk tikus betina hamil ditetapkan 500 mg/kg/hari di mana 369 kali AUC dari dosis yang direkomendasikan pada manusia dan NOEL untuk embrio dan janin ditetapkan 20 mg/kg/hari di mana 15,6 kali AUC dari dosis yang direkomendasikan. Tidak ada efek pada perkembangan janin kecuali abortus dan gejala penurunan berat badan pada dosis maksimum (10 mg/kg/hari) di kelompok kelinci. NOAEL untuk kelinci maternal ditentukan 5

mg/kg/hari, di mana 2 kali AUC dari dosis yang direkomendasikan pada manusia dan NOAEL untuk embrio dan janin ditetapkan 10 mg/kg/hari di mana 4,8 kali AUC dari dosis yang direkomendasikan pada manusia. Pada studi perkembangan *pre-* dan *post-natal* dan fungsi maternal pada tikus, *tegoprazan* dan metabolit M1 tampak diekskresikan ke dalam ASI. NOAEL ditetapkan 20 mg/kg/hari, di mana merupakan 8 kali AUC dari dosis yang direkomendasikan pada manusia dengan dasar penurunan *survival rate* keturunan pertama pada 60 mg/kg/hari, dosis maksimal.

Studi Klinik

Data yang diserahkan terdiri dari studi klinik fase 1, studi klinik fase II dan studi klinik fase 3.

1. Studi-studi klinik fase I pada subjek sehat menunjukkan bahwa pemberian *tegoprazan* memberikan peningkatan C_{max} dan AUC, serta peningkatan pH dan kecepatan pencapaian pH puncak bersama peningkatan dosis, sedangkan $t_{1/2}$ dan T_{max} tidak banyak berubah dengan peningkatan dosis. Pemberian makanan tidak mempengaruhi farmakokinetik obat, sedangkan pemberian bersama klaritromisin mengakibatkan sedikit peningkatan C_{max} dan AUC masing-masing obat.
2. Indikasi refluks gastroesofagus non-erosif disetujui berdasarkan 1 studi klinik fase II (CJ-AP-201) dan 1 studi klinik fase III (CJ-APA-302)
 - Studi fase II (CJ-AP-201) dilakukan pada pasien erosif esofagitis LA *grade* A-D, membandingkan *tegoprazan* 50 mg vs *tegoprazan* 100 mg vs *tegoprazan* 200 mg vs *esomeprazole* 40 mg 1 x/hari selama 4-8 minggu, dan menunjukkan bahwa *tegoprazan* dosis 50, 100, dan 200 mg non-inferior terhadap *esomeprazole* dalam hal penyembuhan kumulatif pada minggu 4 dan 8. Lebih dari 74% dari subjek di tiap kelompok berada pada LA *grade* A. Tidak nampak adanya hubungan *dose-response* dalam hal efikasi angka penyembuhan, baik pada minggu 4 maupun 8
 - Diserahkan 1 studi Fase III (CJ-APA-302) untuk mendukung indikasi pengobatan penyakit refluks gastroesofagus (GERD) non-erosif, yang membandingkan *tegoprazan* 50 mg, 100 mg, atau plasebo. Hasil studi menunjukkan perbedaan bermakna antara semua dosis *tegoprazan* dengan plasebo pada parameter efikasi primer, yaitu proporsi subjek dengan resolusi gejala mayor selama 7 hari berturut-turut pada minggu 4, namun pada beberapa parameter efikasi lainnya, *tegoprazan* tidak berbeda bermakna dibanding plasebo, yaitu:
 - *Primary efficacy endpoint*: Persentase subjek dengan resolusi gejala mayor selama 7 hari berturut-turut pada minggu 4 lebih besar secara bermakna pada kelompok *tegoprazan* 50 mg dan 100 mg vs plasebo (42,45% dan 48,48% vs 24,24%, $p = 0,0058$ dan $0,0004$)
 - *Secondary efficacy endpoints*: Terdapat perbedaan bermakna dalam hal skor frekuensi RDQ (*Reflux Disease Questionnaire*) pada minggu 2 (5,87 vs 5,69 vs 7,40), tetapi tidak berbeda bermakna pada minggu 4 (3,43 vs 3,24 vs 4,74, $p = 0,1146$), sebagian besar didorong oleh penurunan frekuensi *heartburn* (tetapi penurunan frekuensi regurgitasi dan dispepsia tidak berbeda bermakna). Terdapat perbedaan bermakna dalam hal skor keparahan RDQ dan skor frekuensi RDQ pada akhir terapi untuk menilai *rebound*.
 - Sebagian besar efek samping pada *tegoprazan* yang terjadi bersifat ringan. Efek samping yang berkaitan dengan obat studi seperti peningkatan bilirubin, penurunan neutrofil, demam, myalgia, sakit kepala, rinorea, diare dan mual. Efek samping yang sering ditemui pada pemberian *tegoprazan* adalah dispepsia, mual, sakit kepala, diare, hipertrigliseridemia, peningkatan ALT, dan nasofaringitis
3. Untuk indikasi pengobatan GERD erosif, ulkus lambung, dan eradikasi *H. pylori* studi klinik yang diserahkan dipertimbangkan belum memadai berdasarkan hasil evaluasi sebagai berikut:
 - Indikasi GERD Erosif
 - Studi klinik yang diserahkan adalah 1 studi klinik fase II (CJ-AP-201) dan 2 studi klinik fase III (CJ-APA-301 dan CJ-APA-304)
 - Pada studi fase II (CJ-AP-201), *tegoprazan* 50 mg, 100 mg dan 200 mg tidak menunjukkan gambaran *dose-response* yang konsisten dalam hal angka penyembuhan endoskopik kumulatif pada minggu 4 dan 8, sehingga membuat penentuan dosis pada fase III sulit untuk dijustifikasi.
 - Walaupun hasil studi fase 3 (CJ-APA-301 dan CJ-APA-304) menunjukkan bahwa *tegoprazan* 50 mg non-inferior dibanding *esomeprazole* 40 mg, namun penetapan margin *non-inferiority* (-15%, -10%) pada studi belum dapat dijustifikasi sehingga profil efikasi *tegoprazan* belum dapat dipastikan.
 - Indikasi Ulkus Lambung

- Berdasarkan studi fase 3 (CJ-APA-303) yang diserahkan, *tegoprazan* 50 dan 100 mg tidak menunjukkan gambaran *dose-response* yang konsisten dalam hal angka penyembuhan endoskopik kumulatif pada minggu 4 dan 8, sehingga data tersebut belum meyakinkan kemanfaatan *tegoprazan* untuk indikasi ulkus lambung.
- Hasil studi fase 3 (CJ-APA-303), *tegoprazan* 50 mg dan 100 mg tidak menunjukkan *dose-response* yang konsisten pada angka penyembuhan endoskopik kumulatif pada minggu-4 dan 8:
 - Analisis *per-protocol set* (PPS) pada minggu-4: *Tegoprazan* 50 mg vs 100 mg = 95,45% vs 94,62%.
 - Analisis PPS pada minggu-8: *Tegoprazan* 50 mg vs 100 mg = 100% vs 97,85%.
- Indikasi Eradikasi *H.Pylori*
 - Hasil studi fase 3 (CJ-APA-306) menunjukkan bahwa *triple therapy tegoprazan* 50 mg + *amoxicillin* 1000 mg + *klaritromisin* 500 mg (TAC) non-inferior dibandingkan dengan *lansoprazole* 30 mg + *amoxicillin* 1000 mg + *klaritromisin* 500 mg (LAC) berdasarkan parameter angka eradikasi *H. pylori* (69,33% vs 67,33%; 95% *CI difference*: -8,53,12,53; p = 0,0127). Namun demikian, penetapan margin NI (-10%) pada studi belum dapat dijustifikasi

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi zat aktif baru Teza tablet salut selaput diterima dengan perbaikan indikasi sebagai berikut:

Indikasi

Pengobatan penyakit refluks gastroesofagus (GERD) non-erosif

Public Assessment Report
TEZA

PRODUCT INFORMATION

Drug name	:	TEZA
Presentation	:	Film-coated tablet
Active Ingredient	:	Tegoprazan 50 mg
Packaging	:	Box of 3 blisters @ 10 film-coated tablets
Registrar	:	PT. Kalbe Farma Tbk.
Producer	:	HK inno.N Corporation, Korea
Registration category	:	New drug registration with new active ingredient
Proposed Indication:	:	Treatment of erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease, gastric ulcer, and eradication of H. pylori concurrently given with appropriate antibiotic therapy treatment with peptic ulcer and/or chronic atrophic gastritis
Proposed Posology	:	Adults : Treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease: 50 mg once daily for 4 weeks. TEZA can be taken without regard to food

INTRODUCTION

TEZA is a drug with a new active substance called tegoprazan, which is a potassium-competitive acid blocker (P-CAB) that reversibly blocks gastric acid secretion by competitively binding with potassium to the proton pumps (H^+/K^+ -ATPase) present in gastric wall cells. Tegoprazan binds in a concentration-dependent manner and blocks gastric acid secretion. Binding has reversibility. Tegoprazan inhibits the proton pump directly without activation by acid. Tegoprazan binds in a concentration-dependent manner and blocks gastric acid secretion. Binding has reversibility. Tegoprazan inhibits the proton pump directly without activation by acid. Considering that tegoprazan is a new active substance, currently, the evaluation is focused on non-clinical, clinical, and drug quality test data to further prove the efficacy, safety and quality of the drug.

Quality Aspect

Teza (tegoprazan) available in a film-coated tablet, contains tegoprazan 50 mg. Tegoprazan in the finished drug contains excipients with the composition of polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethyleneglycol 3350, talc, iron oxide red.

Active Substance

The active substance tegoprazan is a white to light yellow or pink crystalline powder and has been characterized, including description, optical rotation, enantiomers, solubility, solution pH, pKa, Partition coefficient, LogP, and hygroscopicity.

Tegoprazan is practically insoluble in water, very slightly soluble in ether, and easily soluble in methanol, ethanol. Tegoprazan has one chiral center and is produced in S-form. The isomerism of the R form is controlled by the enantiomeric criterion (NMT 0.1%).

The chemical structure of tegoprazan has been demonstrated based on tests by elemental analysis, IR spectroscopy, NMR spectroscopy, mass spectrometry, and optical rotation, as well as polymorphism testing with DSC data and XRD data.

Active substance specifications have been determined to consist of description (visual), identification (IR, HPLC), differential scanning calorimetry (DSC), purity (heavy metals, palladium, enantiomers, related substance [high performance liquid chromatography (HPLC)]), water content,

residue on ignition, assay (HPLC), residual solvent (GC).

The stability test of the active substance has been carried out and shows that the drug is stable when stored at 25°C. Stress stability and photostability tests in OPEN and CLOSE conditions (light resistance) and when dissolved in 0.26% (20% ACN) and 0.57% (Ethanol) did not produce new impurities, only impurity BE010 (already identified in S3. 2) that appeared.

Finished drug

The finished drug is produced in the form of film-coated tablets with an asymmetrical shape and a light pink color.

The making process is done with wet granulation and also identification of critical processes, including in-process controls in drying, mixing, compression, coating, and packaging. Process validation has been carried out on 3 production scale batches. Process validation results show the ability of the process to produce finished drugs that meet the specified acceptance criteria.

Drug specification has been established with description (visual), identification (HPLC), assay (HPLC), impurities (HPLC), uniformity of dosage units (HPLC), and dissolution. The parameters in the specifications are selected based on the physicochemical characteristics and critical properties of the active substance by considering, among other things, the test results of the batch used in clinical trials and long-term stability data. The analytical method used has been validated. The results of the batch analysis provide results that meet the required specifications.

Stability data from 3 production scale batches has been carried out in the IVB zone, namely at the temperature of 30°C/75% RH for 24 months and temperature of 40°C/75% RH for 6 months with results that meet the required specifications.

Conclusion

From the quality aspect, Teza film-coated tablets can be considered acceptable.

EFFECTIVE AND SAFETY ASPECTS

Non Clinical Study

Pharmacology

1. Kinetic studies show that tegoprazan exhibits competitive and reversible inhibition of porcine gastric H/K-ATPase. The inhibitory activity of the M1 metabolite is only 1/12 that of tegoprazan, and the inhibition is reversible.
2. In vitro, tegoprazan has a low binding affinity to the hERG ion channel in HEK293 cells ($K_i > 17 \mu\text{M}$). Tegoprazan had no effect on hERG currents in HEK293 cells, with an $\text{IC}_{50} > 16.8 \mu\text{M}$, which is at least 7.7-fold higher than the maximum plasma level at the planned clinical dose, and at least 84-fold higher than the maximum free plasma level based on binding rate human plasma proteins.
3. Oral tegoprazan does not affect the central and peripheral nervous system in mice, up to a dose of 300 mg/kg, as seen from the absence of changes in general symptoms and behavior.

Pharmacokinetic

1. After administration of tegoprazan to rats and dogs, tegoprazan was well absorbed with a T_{max} of 0.25-0.33 hours and 0.67 hours and a $t_{1/2}$ of 1.6-2 hours and 2.41 hours, respectively. There was a dose-dependent increase in absorption from 0.3-3 mg/kg, but there was a nonlinear increase in absorption at higher doses, presumably due to metabolic saturation. Oral absolute bioavailability in rats and dogs is 49.8-59.5% and 50.1%, respectively.
2. In mice, tegoprazan is highly distributed in the stomach, liver, kidneys, and urinary bladder, while the distribution in other organs is low or minimal, including the central nervous

- system, bones, eyes, and testes. Tegoprazan and its metabolites have an affinity for melanin, but there is no difference in distribution patterns between albino mice and pigmented mice.
3. Levels of intact tegoprazan in urine in mice, dogs, and humans were detected at <1%, while tegoprazan and M1 were mainly detected in plasma in mice and humans. Tegoprazan is mainly excreted in bile and urine through metabolism. There was no difference in terms of gender for the amount of radioactivity excreted in urine and feces, namely 22.3-23.6% in urine and 65.3-69.5% in feces. Excretion as an intact drug in bile and urine is <1% of the dose. Whole drug and M1 were obtained in feces by 15% and 6%.
 4. The potential for drug interactions through transporter inhibition or substrates, CYP inhibition/induction, UGT inhibition is proven to be low. Tegoprazan may have potential interactions with drugs that are OATP1B1 substrates.

Nonclinical Toxicology

1. Tegoprazan was negative in the bacterial reverse mutation test using Salmonella and E. coli. Tegoprazan was positive in the CHL cell chromosome aberration assay, but negative in the in vivo micronucleus test using rat bone marrow cells not to induce micronucleus.
2. In a 2-year carcinogenicity study in rats, the gastrointestinal neuroendocrine tumor was observed in the male 15 mg/kg/day (about 4.8 times AUC of the recommended human dose) group and the female 6 mg/kg/day (about 6.8 times AUC of the recommended human dose). No effects on fertility and early embryonic development were observed up to a high dose of 500 mg/kg/day. As a result of the embryo-fetal development studies, short supernumerary cervical ribs were observed with a higher incidence in rats. The NOAEL for maternal rats was determined to be 500 mg/kg/day, which was 369 times the AUC of the human recommended dose, and the NOEL for embryos and fetuses was determined to be 20 mg/kg/day, which was 15.6 times the AUC of the human recommended dose. There were no effects on fetal development despite abortions and weight loss symptoms in the maximum dose (10 mg/kg/day) group of rabbits. The NOAEL for maternal rabbits was determined to be 5 mg/kg/day, which was 2 times the AUC of the human recommended dose, and the NOAEL for embryos and fetuses was determined to be 10 mg/kg/day, which was 4.8 times the AUC of the human recommended dose. In a pre- and post-natal development study and maternal function study in rats, Tegoprazan and metabolite M1 were shown to be excreted in breast milk. And the NOAEL was determined to be 20 mg/kg/day, which was 8 times the AUC of the human recommended dose on the basis of the decreased survival rate of the first filial rats at 60 mg/kg/day, the maximal dose.

Clinical Studies

Data that have been handed over are clinical study phase I, clinical study phase II, and clinical study phase III.

1. Clinical studies phase I in healthy subjects showed that tegoprazan increased C_{max} and AUC, also increased pH and the speed of reaching peak pH with increasing dose, while $t_{1/2}$ and T_{max} do not change much with increasing dose. Administration of food did not affect the pharmacokinetics of the drugs, whereas coadministration of clarithromycin resulted in a slight increase in the C_{max} and AUC of each drug.
2. Indication for non-erosive gastroesophageal reflux diseases approved based on 1 clinical study phase II (CJ-AP-201) and 1 clinical study phase III (CJ-APA-302)
 - In a phase II study (CJ-AP-201) on patients with LA grade A-D erosive esophagitis, comparing tegoprazan 50 mg vs tegoprazan 100 mg vs tegoprazan 200 mg vs esomeprazole 40 mg once daily for 4-8 weeks have shown that tegoprazan 50, 100, and 200 mg are non-inferior to esomeprazole in terms of cumulative healing in week 4 and 8. More than 74% of subjects in each group were in LA grade A. This did not

show a consistent dose-response picture in terms of efficacy cure rates at weeks 4 and 8.

- Only one study (CJ-APA-302) was handed over to support this indication, which compared tegoprazan 50 mg and 100 mg to placebo. Even though the result showed a significant difference between all tegoprazan doses to placebo on primer efficacy parameter, which is the proportion of subjects with major symptoms resolution 7 consecutive days on week 4, but other parameters showed no significance to placebo, which are :
 - (Primary efficacy endpoint) Subject percentage with resolution of major symptoms for 7 consecutive days at week 4 is significantly higher in tegoprazan 50 mg dan 100 mg vs placebo (42,45% dan 48,48% vs 24,24%, $p = 0,0058$ dan $0,0004$).
 - (Secondary efficacy endpoints) There is a significant difference in RDQ (Reflux Disease Questionnaire) frequency score at week 2 (5,87 vs 5,69 vs 7,40), but not significantly different at week 4 (3,43 vs 3,24 vs 4,74, $p = 0,1146$), most are driven by decreasing frequency of heartburn (however regurgitation and dyspepsia frequency are not significantly different). There are significant differences in RDQ severity score and RDQ frequency score at the end of treatment to assess rebound.
 - Most of the tegoprazan side effects are mild. Drug related side effects such as increased bilirubin, decreased neutrophil, fever, myalgia, headache, rhinorrhea, diarrhea, and nausea. Common side effects are dyspepsia, nausea, headache, diarrhea, hypertriglyceridemia, increased ALT, and nasopharyngitis.
3. For indications for the treatment of erosive GERD, gastric ulcers, and H. pylori eradication justification, the appeal submitted is considered inadequate based on the evaluation results as follows:
- Indication for erosive GERD
 - Clinical studies that have been handed over are 1 clinical study phase II (CJ-AP-201) and 2 clinical studies phase III (CJ-APA-301 dan CJ-APA-304)
 - In a phase II study (CJ-AP-201), tegoprazan 50, 100, and 200 mg did not show a consistent dose-response picture in terms of numbers of cumulative endoscopic healing at weeks 4 and 8, thus making dosing in phase III difficult to justify.
 - Even though results of phase 3 studies (CJ-APA-301 and CJ-APA-304) showed that tegoprazan 50 mg was non-inferior to esomeprazole 40 mg, the determination of non-inferiority (NI) margin (-10%) on the study cannot be justified yet, so that the efficacy of tegoprazan cannot be confirmed.
 - Indication for gastric ulcer
 - Based on the data submitted in a phase III study (CJ-APA-303), tegoprazan 50 and 100 mg did not show a consistent dose-response picture in terms of endoscopic cure rates cumulative at weeks 4 and 8, so the data is not convincing for the use of tegoprazan for indications of gastric ulcers.
 - Result of the phase 3 study (CJ-APA-303), tegoprazan 50 and 100 mg did not show consistency in dose-response cumulative endoscopic healing rate on weeks 4 and 8:
 - Per protocol set (PPS) analysis on week 4: tegoprazan 50 mg vs 100 mg = 95.45% vs 94.62%

- Per protocol set (PPS) analysis on week 8: tegoprazan 50 mg vs 100 mg = 100% vs 97.85%.
- Indication for H. pylori eradication
 - Result of phase 3 study (CJ-APA-306) showed that triple therapy of tegoprazan 50 mg + amoxicillin 1000 mg + clarithromycin 500 mg (TAC) was non-inferior to lansoprazole 30 mg + amoxicillin 1000 mg + clarithromycin 500 mg (LAC) based on rate of H. pylori eradication rate parameter (69.33% vs 67.33%; 95% CI difference: -8,53,12,53; p = 0.0127). However, the determination of NI margin (-10%) on the study cannot be justified yet.

DECISION

Based on the foregoing, the KOMNAS Drug Appraisal meeting recommended that the registration of the new active substance tegoprazan film-coated tablets be accepted with improved indications as follows:

Treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease (GERD)