

İdiopatik Pulmoner Fibrozisli Hastalarda Nerandomilast Tedavisi FIBRONEER-IPF Çalışması

Sunum: Dr. Burak ÇINAR

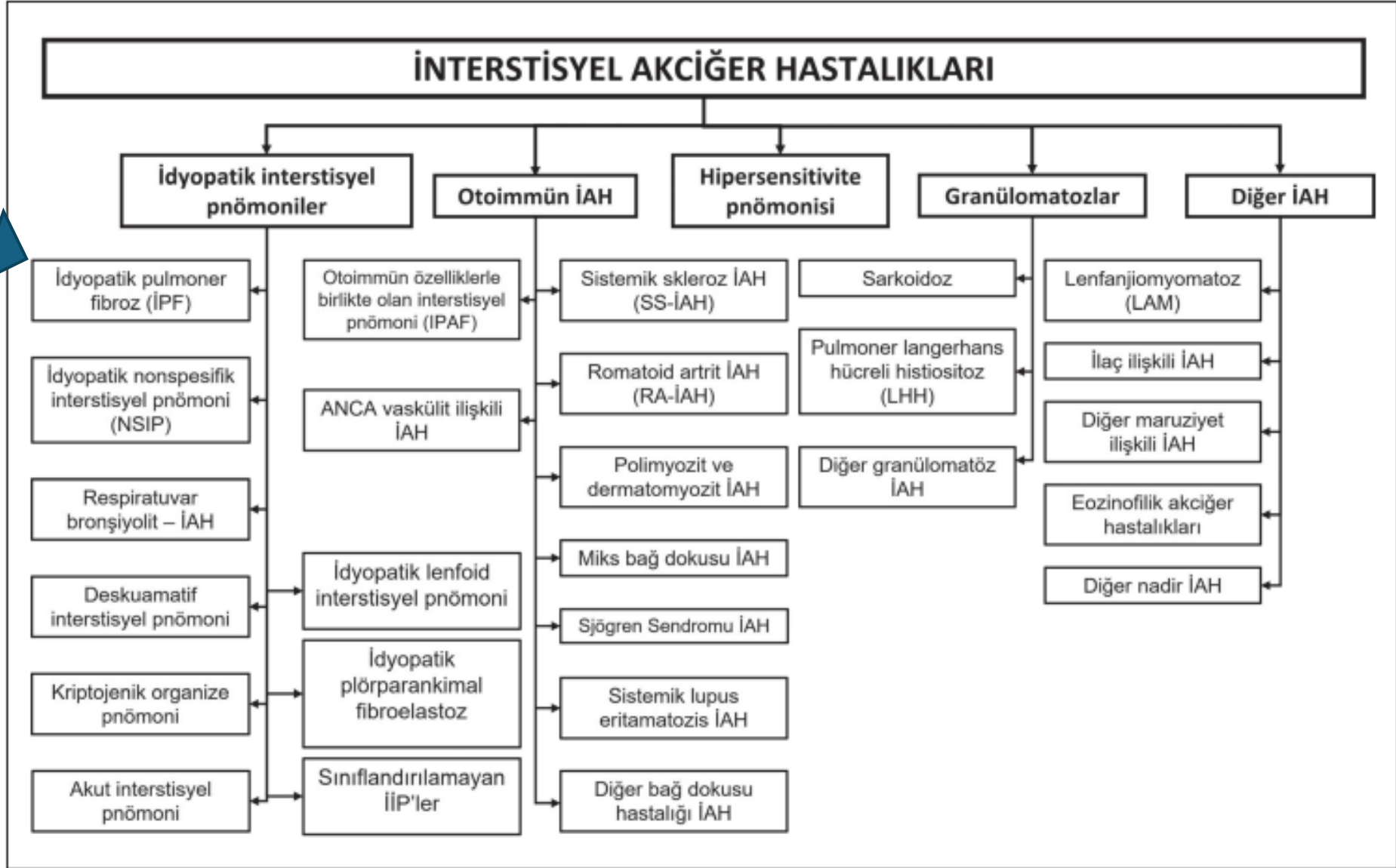
Moderatör: Doç. Dr. Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK

ORIGINAL ARTICLE

Nerandomilast in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Luca Richeldi, M.D.,¹ Arata Azuma, M.D.,^{2,3} Vincent Cottin, M.D.,⁴
Michael Kreuter, M.D.,^{5,6} Toby M. Maher, M.D.,^{7,8} Fernando J. Martinez, M.D.,⁹
Justin M. Oldham, M.D.,¹⁰ Claudia Valenzuela, M.D.,¹¹
Emmanuelle Clerisme-Beaty, M.D.,¹² Maud Gordat, M.Sc.,¹³
Daniel Wachtlin, M.Sc.,¹⁴ Yi Liu, Ph.D.,¹⁵ Christina Schlecker, M.D.,¹⁶
Susanne Stowasser, M.D.,¹² Donald F. Zoz, M.D.,¹⁷ and
Marlies S. Wijsenbeek, M.D.,¹⁸ for the FIBRONEER-IPF Trial Investigators*

This article was published on **May 18, 2025**, at NEJM



İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS (IPF)

- İdiopatik interstisyel pnömoniler (IIP) arasında en sık karşılaşılan ve en iyi tanımlanmış form
- Nedeni bilinmeyen, ilerleyici fibrotik interstisyel akciğer hastalığı
- Türkiye’de insidans yaklaşık 5/100.000
- 50 yaş üstü, erkeklerde sık
- Ortalama sağkalım: 3-5 yıl
- Tedavide oksijen, pulmoner rehabilitasyon, antifibrotikler: Pirfenidon, Nintedanib

Pirfenidon ve Nintedanib Neden Yetersiz Kalıyor?

- Hastalığın ilerlemesini yavaşlatıyor, ancak fibrozisi geriye döndüremiyor.
- Ortalama FVC kaybını azaltıyorlar ama tam stabilizasyon sağlayamıyorlar
- Uzun dönem sağkalım üzerine etkileri sınırlı

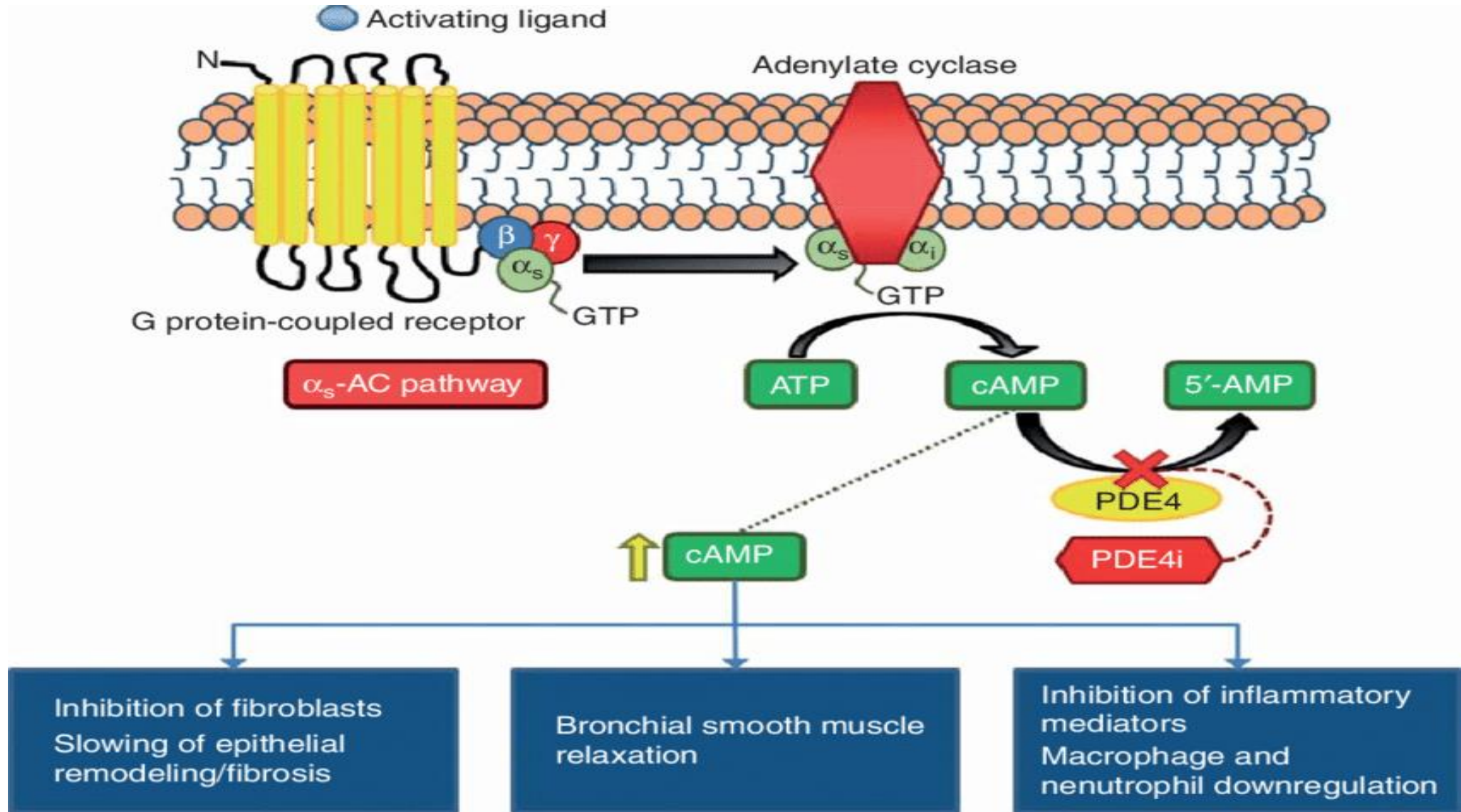
Pirfenidon ve Nintedanib Neden Yetersiz Kalıyor?

- Alevlenme riskini tamamen ortadan kaldırdıkları gösterilememiş
- Bazı hastalar bu yan etkiler nedeniyle tedaviyi sürdüremiyor.
 - Pirfenidon → bulantı, fotosensitivite, iştahsızlık
 - Nintedanib → diyare, karaciğer enzim yüksekliği
- Fibrozis sürecinde TGF- β , integrinler, inflamasyon, oksidatif stres, inflamatuvar hücreler, remodeling, hücre ölüm mekanizmaları vb. birçok yolak mevcut

Aşama	Katılımcı Sayısı	
Faz 1	20-100 sağlıklı gönüllü veya hasta	Güvenli mi?
Faz 2	100-300 hasta	Etkili olabilir mi?
Faz 3	300-3000+ hasta	Kesin etkili mi? Güvenli mi?
Faz 4	Piyasaya çıktıktan sonra	Gerçek dünya verisi nasıl?

GİRİŞ

- İPF'li 147 hastanın katıldığı faz 2 çalışmada, nerandomilast günde iki kez 18 mg dozunda, 12 hafta boyunca akciğer fonksiyonunu stabilize etmiş ve kabul edilebilir güvenlik profili göstermiştir.
- Bu çalışma; İPF'li hastalarda nerandomilastın 9 mg ve 18 mg günde iki kez dozlarında, monoterapi veya eşzamanlı antifibrotik tedavi ile birlikte etkinlik ve güvenliğini araştırmak üzere faz 3 FIBRONEER-IPF adıyla yapılmış
- Nerandomilast, fosfodiesteraz 4B'yi ihibe eden bir ilaçtır.



YÖNTEM

- FIBRONEER-IPF, 36 ülkedeki 332 merkezde yürütülen, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır
- Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmış
- Yürütme kurulu, biyostatistik ve sponsorluk Boehringer Ingelheim firmasının desteği ile sağlanmış

HASTALAR

- 40 yaş ve üzerinde
- IPF tanısı almış
- ATS/ERS* kılavuzlarına uygun, SpiroSphere (Clario) cihazlarıyla yapılan ölçümlerde
 - Zorlu vital kapasitesi (FVC) öngörülen değerin en az %45'i ve
 - Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) öngörülen değerin en az %25'i olan hastalar dahil edilmiş

HASTALAR

- IPF tanısı, çalışmaya alınmadan önceki 12 ay içinde çekilmiş Yüksek çözünürlüklü BT'de(HRCT)
 - Olağan interstisyel pnömoni (UIP) ya da olası UIP paterni merkezi inceleme ile doğrulanmış
 - Belirsiz patern veya alternatif bir tanıyı düşündüren patern saptanan hastalar ise cerrahi akciğer biyopsisi veya kriyobiyopsi bulgularına dayanarak IPF tanısı doğrulanmış

HASTALAR

- Hastalar, interaktif teknoloji kullanılarak 1:1:1 oranında;
 - günde iki kez 18 mg nerandomilast,
 - günde iki kez 9 mg nerandomilast veya
 - günde iki kez plasebo almak üzere rastgele gruplara atanmış

SONLANIM NOKTALARI

Birincil Sonlanım Noktası

- 52. haftada FVC'deki mutlak değişim

İkincil Sonlanım Noktaları

- Akut alevlenme veya ölüm
- Solunumsal nedenle hastaneye yatış veya ölüm
- % beklenen FVC'de $> \%10$ düşüş veya ölüm
- % beklenen DLCO'da $> \%15$ düşüş veya ölüm
- Tüm nedenlere bağlı ölüm
- Tüm advers olaylar (doz azaltma veya geçici/kalıcı ilaç kesme)

DIŞLAMA KRİTERLERİ

- IPF tanısını desteklemeyen HRCT bulguları (UIP veya olası UIP dışı)
- FVC <%45 veya DLCO <%25 (ileri akciğer fonksiyon kaybı)
- Günlük >15 mg prednizon veya eşdeğeri steroid kullanımı
- Ciddi sistemik hastalıklar (kalp, karaciğer, böbrek yetmezliği)
- Aktif enfeksiyon (HBV, HCV, HIV vb.)
- Yakın dönemde IPF alevlenmesi geçirme
- Gebelik ve emzirme
- PDE4 inhibitörlerine karşı ciddi advers olay öyküsü
- Deneme ilacı veya yardımcı maddelerine aşırı duyarlılık
- Son 4 hafta içinde başka bir klinik çalışmaya katılım
- Diğer tıbbi nedenlerle uygun görülmeyen hastalar

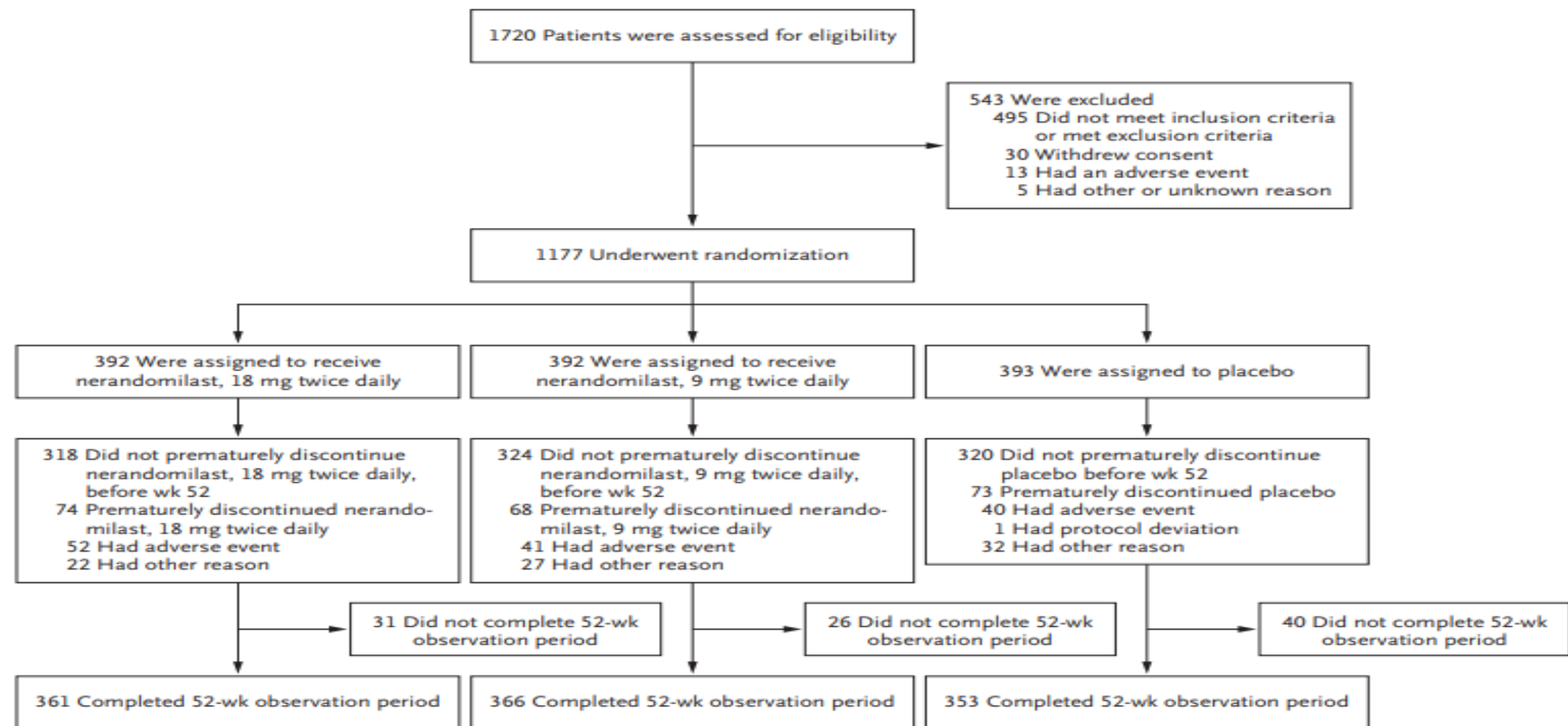


Figure 1. Enrollment, Randomization, and Follow-up of Patients over a Period of 52 Weeks.

Completion of the 52-week observation period indicates that assessment of the forced vital capacity was available at the week 52 visit or that lung transplantation or death occurred before week 52.

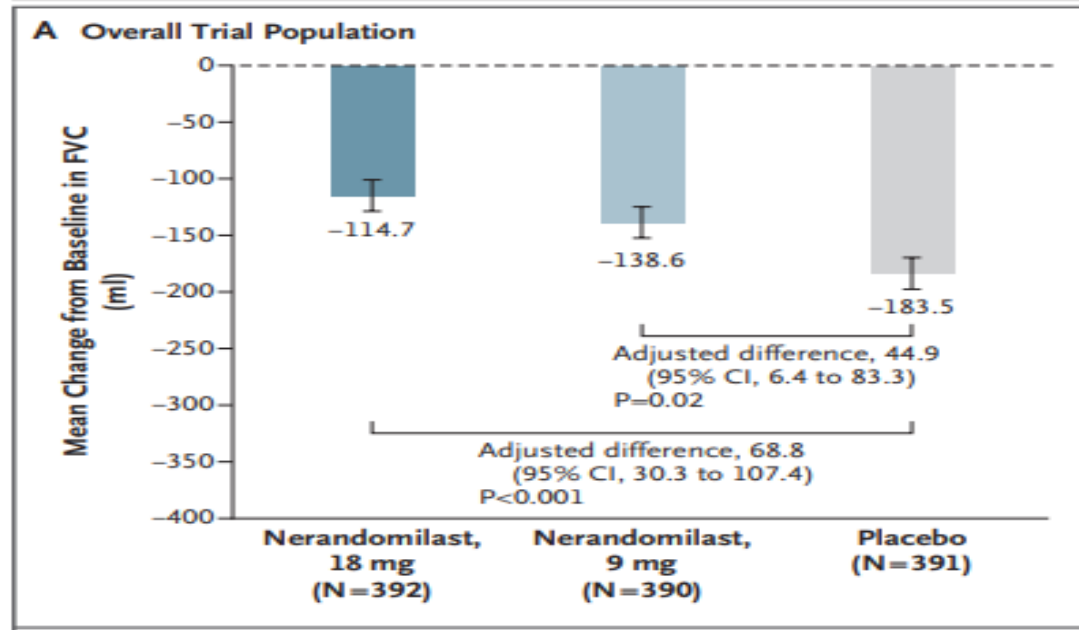
Tablo 1. Hastaların Başlangıç Özellikleri

Özellik	Nerandomilast 18 mg (n=392)	Nerandomilast 9 mg (n=392)	Plasebo (n=393)
Erkek cinsiyet	323 (82.4%)	317 (80.9%)	337 (85.8%)
Yaş - yıl (ortalama ±SS)	70.3 ± 7.8	70.5 ± 7.8	69.9 ± 7.5
Ağırlık-kg (ortalama ±SS)	76.3 ± 14.0	76.1 ± 15.8	77.5 ± 14.5
Sigara içme durumu			
- Hiç içmeyen	109 (27.8%)	119 (30.4%)	113 (28.8%)
- Eski içici	272 (69.4%)	263 (67.1%)	275 (70.0%)
- Aktif içici	11 (2.8%)	10 (2.6%)	5 (1.3%)
IPF tanısından itibaren geçen süre — yıl (ortalama ±SS)	3.6 ± 2.8	3.5 ± 2.6	3.5 ± 2.7

Tablo 1. Hastaların Başlangıç Özellikleri

Özellik	Nerandomilast 18 mg (n=392)	Nerandomilast 9 mg (n=392)	Plasebo (n=393)
FVC			
- Ortalama hacim — ml	2827 ± 758	2837 ± 781	2864 ± 805
- Beklenen değerin yüzdesi	%78.4 ± 16.8	%79.0 ± 16.7	%77.3 ± 18.3
DLCO			
- Beklenen değerin yüzdesi	%51.5 ± 17.5	%51.7 ± 15.5	%49.4 ± 15.8
Arka plan antifibrotik tedavi			
- Nintedanib n=535	178 (45.4%)	184 (46.9%)	173 (44.0%)
- Pirfenidon n=380	127 (32.4%)	120 (30.6%)	133 (33.8%)
- Antifibrotik almayan n=262	87 (22.2%)	88 (22.4%)	87 (22.1%)
Ek oksijen tedavisi kullanan	90 (23.0%)	68 (17.3%)	90 (22.9%)

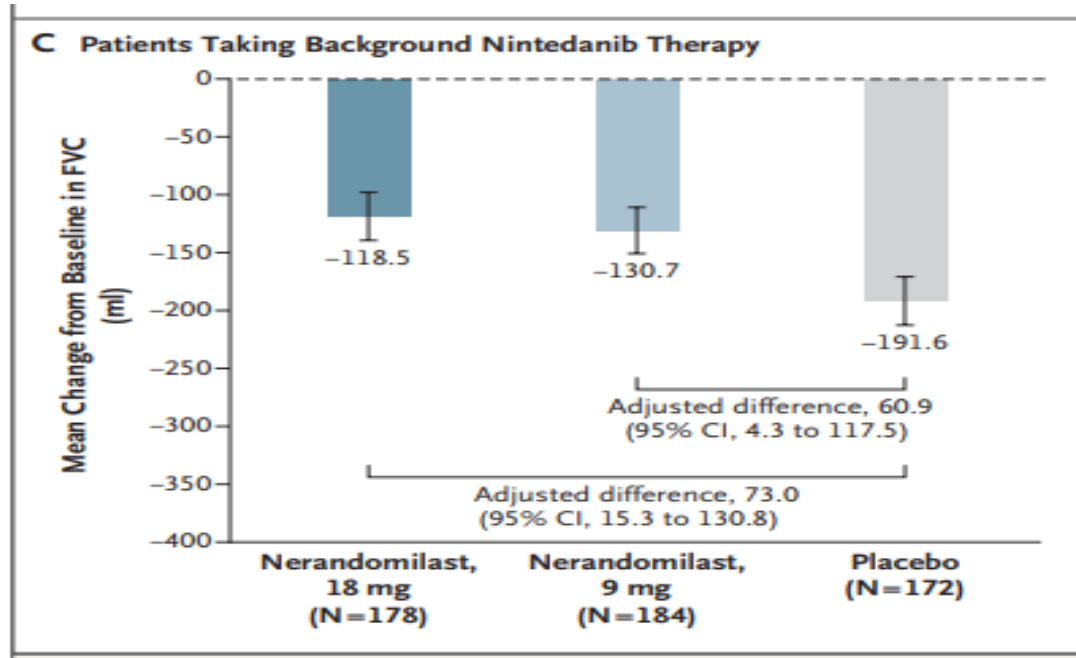
FVC DEĞİŞİMİ - GENEL HASTA GRUBU



- Nerandomilast 18 mg → -114.7 ml
- Nerandomilast 9 mg → -138.6 ml
- Plasebo → -183.5 ml

- Her iki doz nerandomilast, plaseboya göre FVC kaybını azaltmış
- En iyi sonuç 18 mg dozda (% anlamında yaklaşık %37 daha az kayıp).
- İstatistiksel anlamlılık:
 - 18 mg için: +68.8 ml fark (P<0.001)
 - 9 mg için: +44.9 ml fark (P=0.02)

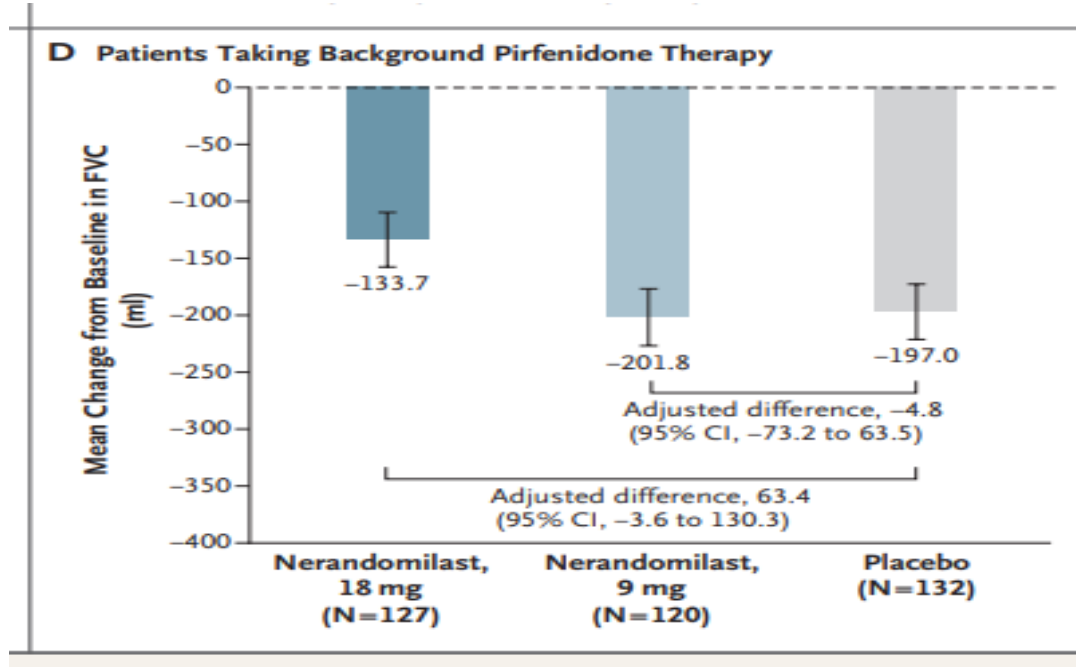
FVC DEĞİŞİMİ - NINTEDANİB ALAN ALT GRUP



- Nerandomilast 18 mg → -118.5 ml
- Nerandomilast 9 mg → -130.7 ml
- Plasebo → -191.6 ml

- Nintedanib ile kombine kullanıldığında da nerandomilast etkili
- 18 mg dozda daha belirgin FVC koruyucu etki (plaseboya göre +73 ml)

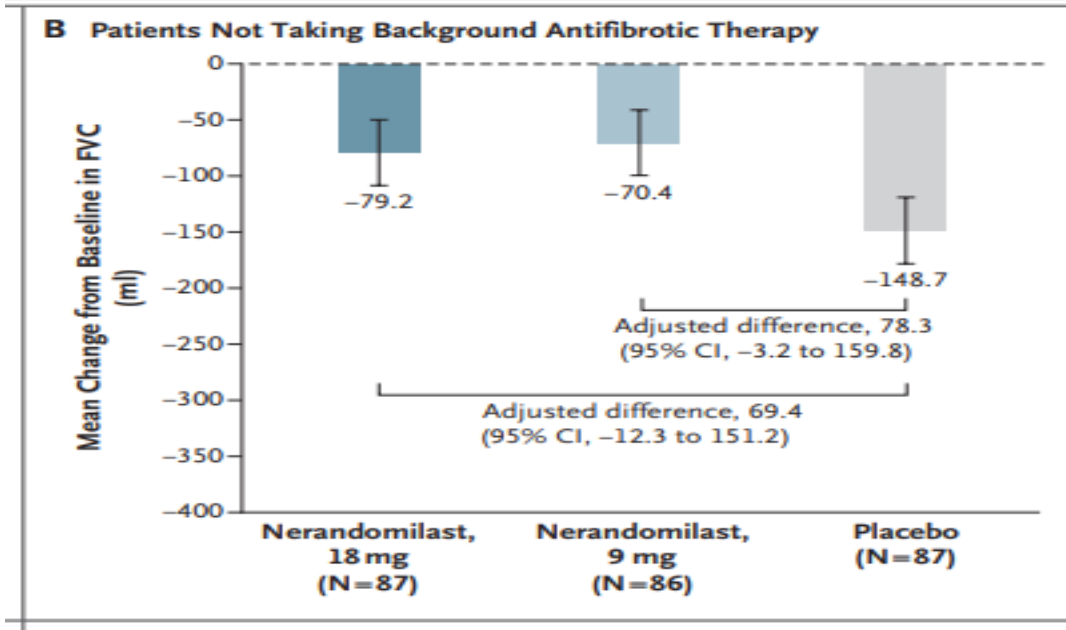
FVC DEĞİŞİMİ - PİRFENİDON ALAN ALT GRUP



- Nerandomilast 18 mg → -133.7 ml
- Nerandomilast 9 mg → -201.8 ml
- Plasebo → -197.0 ml

- Pirfenidon ile kombine kullanımda sadece 18 mg doz etkili gözüküyor.
- 9 mg dozu plaseboya göre anlamlı fark saptanmamış

FVC DEĞİŞİMİ - ANTİFİBROTİK ALMAYAN ALT GRUP



- Nerandomilast 18 mg → -79.2 ml
- Nerandomilast 9 mg → -70.4 ml
- Plasebo → -148.7 ml

- Nerandomilast özellikle antifibrotik almayanlarda daha etkili !!!**
- 18 mg ve 9 mg dozların etkinliği birbirine yakın
- Plaseboya göre kayıp neredeyse yarı yarıya az

Tablo 2. Zamana Bağlı Sonlanım Noktaları

Sonlanım Noktası	Nerandomilast , 18 mg (N=392)	Nerandomilast , 9 mg (N=392)	Plasebo (N=393)	Tehlike Oranı (%95 Güven Aralığı) 18 mg vs. Plasebo	Tehlike Oranı (%95 Güven Aralığı) 9 mg vs. Plasebo
Temel ikincil sonlanım					
İlk akut alevlenme, solunumsal nedenli hospitalizasyon veya ölüm	85 (%21.7)	79 (%20.2)	80 (%20.4)	1.17 (0.88-1.56)	1.03 (0.78-1.36)
Diğer ikincil sonlanımlar					
FVC >%10 düşüş veya ölüm	94 (%24.0)	107 (%27.3)	111 (%28.2)	0.84 (0.64-1.10)	0.98 (0.78-1.25)
DLCO >%15 düşüş veya ölüm	59 (%15.1)	59 (%15.1)	66 (%16.8)	0.88 (0.62-1.26)	0.98 (0.69-1.41)

Table 3. Adverse Events over a Period of 52 Weeks.*

Event Category	All Patients			No Background Antifibrotic Therapy			Background Nintedanib Therapy			Background Pirfenidone Therapy		
	Nerandomilast		Placebo (N = 393)	Nerandomilast		Placebo (N = 87)	Nerandomilast		Placebo (N = 173)	Nerandomilast		Placebo (N = 133)
	18 mg (N = 392)	9 mg (N = 392)		18 mg (N = 87)	9 mg (N = 88)		18 mg (N = 178)	9 mg (N = 184)		18 mg (N = 127)	9 mg (N = 120)	
	number of patients (percent)											
Any event	372 (95)	364 (93)	371 (94)	79 (91)	77 (88)	83 (95)	174 (98)	175 (95)	163 (94)	119 (94)	112 (93)	125 (94)
Most frequent events†												
Diarrhea	162 (41)	122 (31)	63 (16)	23 (26)	15 (17)	7 (8)	110 (62)	91 (49)	46 (27)	29 (23)	16 (13)	10 (8)
Cough	55 (14)	65 (17)	65 (17)	9 (10)	12 (14)	4 (5)	21 (12)	28 (15)	31 (18)	25 (20)	25 (21)	30 (23)
Covid-19	51 (13)	59 (15)	45 (11)	14 (16)	8 (9)	5 (6)	17 (10)	30 (16)	21 (12)	20 (16)	21 (18)	19 (14)
URT infection	49 (12)	39 (10)	40 (10)	13 (15)	10 (11)	8 (9)	24 (13)	17 (9)	14 (8)	12 (9)	12 (10)	18 (14)
Dyspnea	35 (9)	39 (10)	50 (13)	6 (7)	2 (2)	12 (14)	14 (8)	21 (11)	23 (13)	15 (12)	16 (13)	15 (11)
Nasopharyngitis	35 (9)	40 (10)	44 (11)	8 (9)	9 (10)	12 (14)	17 (10)	19 (10)	19 (11)	10 (8)	12 (10)	13 (10)
Condition aggravated	38 (10)	32 (8)	40 (10)	7 (8)	3 (3)	10 (11)	18 (10)	16 (9)	17 (10)	13 (10)	13 (11)	13 (10)
Weight decreased	40 (10)	35 (9)	30 (8)	6 (7)	1 (1)	5 (6)	28 (16)	24 (13)	19 (11)	6 (5)	10 (8)	6 (5)
Events leading to discontinuation of trial regimen												
Any	5 (1)	46 (12)	42 (11)	6 (7)	7 (8)	7 (8)	38 (21)	31 (17)	22 (13)	11 (9)	8 (7)	13 (10)
Diarrhea	24 (6)	7 (2)	2 (1)	1 (1)	0	0	23 (13)	4 (2)	2 (1)	0	3 (2)	0
Event leading to interruption of trial regimen	76 (19)	72 (18)	56 (14)	11 (13)	12 (14)	13 (15)	48 (27)	45 (24)	21 (12)	17 (13)	15 (12)	22 (17)
Serious events‡												
Any	117 (30)	121 (31)	131 (33)	20 (23)	22 (25)	28 (32)	56 (31)	62 (34)	50 (29)	41 (32)	37 (31)	53 (40)
Fatal event	6 (2)	16 (4)	18 (5)	0	3 (3)	7 (8)	4 (2)	9 (5)	5 (3)	2 (2)	4 (3)	6 (5)

TARTIŞMA

- Faz 3 FIBRONEER-IPF çalışmasında her iki nerandomilast dozu da, 52 haftalık sürede plaseboya kıyasla FVC’de anlamlı derecede daha az azalma ile ilişkilendirilmiş olup, bu durum hastalık progresyonunun yavaşladığını göstermektedir.
- Güvenlik verileri, nerandomilast ile ilişkili yan etkilerin yönetilebilir olduğunu ortaya koymuştur.

TARTIŞMA

- Çalışmanın sınırlamaları arasında, nerandomilastın alt gruplarda değerlendirilmesi için yeterli güçte olmaması ve akut alevlenmeler ile solunum kaynaklı hastaneye yatışların bağımsız olarak doğrulanmaması yer almaktadır.

TARTIŞMA

- Çalışma, pirfenidon ve nintedanib ile birlikte kullanıma dair kombinasyon verisi sunmakta, ancak bu kombinasyonun ek fayda sağlayıp sağlamadığı net değildir.
- 52 hafta uzun bir süre olmakla birlikte, daha uzun vadeli etkinlik ve güvenlik değerlendirmeleri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ

- Plasebo ile tedavi edilen hastalarda, 52 hafta boyunca zorunlu vital kapasitedeki (FVC) azalma, nerandomilast tedavisi alanlara kıyasla daha fazla olmuştur.



Teşekkürler...