

Aroxybutynin and atomoxetine (AD109) for obstructive sleep apnea: a randomized phase 3 trial (SynAIRgy)

Patrick J. Strollo Jr^{1,2,*}, Ron Farkas³, Luigi Taranto-Montemurro³, John Cronin³, Sanjay R. Patel^{2, ID}, on behalf of the SynAIRgy Investigators

Obstrüktif Uyku Apnesi Tedavisinde Aroksibutinin ve Atomoksetin
Kombinasyonu(AD109): Faz 3 SynAIRgy Çalışması

Moderatör : Doç.Dr Özge AYDIN GÜÇLÜ

Sunucu :Arş. Gör. Dr Ebru ÇOBAN

17.09.2026

Obstrüktif Uyku Apnesi (OUA)

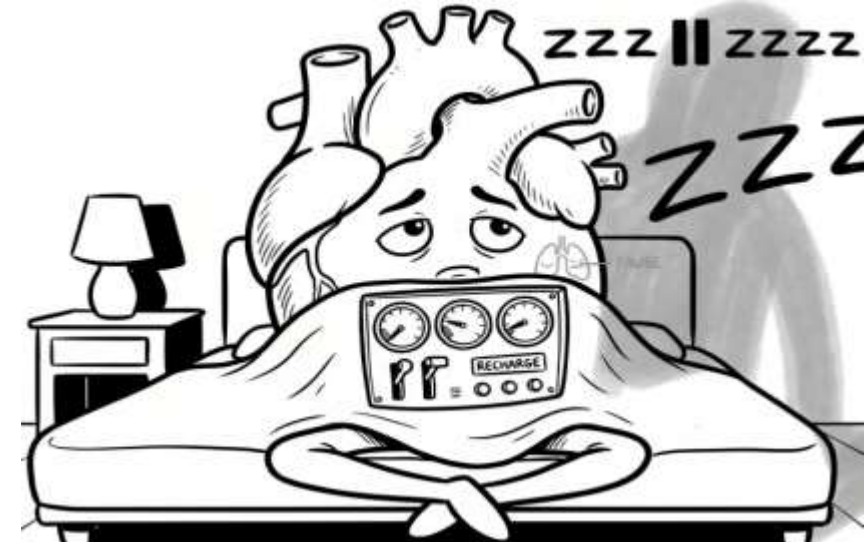
- Yatkınlık oluşturan anatomik bozukluklar eşliğinde uykuda ortaya çıkan nöromüsküler işlev bozukluğunun neden olduğu kronik bir hastalıktır
- Tekrarlayan üst hava yolu obstrüksiyonu, kronik intermitan hipoksi ve kardiyak yükü artıran intratorasik basınç dalgalanmalarına yol açar

Obstrüktif Uyku Apnesi

- Kronik aralıklı hipoksi; uzun vadeli kardiyometabolik ve nörokognitif komplikasyon riskinin yanı sıra erken ölüm riskiyle de ilişkilidir
- OUA dünya genelinde yaklaşık 1 milyar yetişkini etkilemekte olup hastaların %80'e yakını teşhis edilmemiş durumdadır

~1 Milyar

dünya genelinde OUA'lı birey tahmini



Obstrüktif Uyku Apnesi



- OUA için mevcut tedavi seçeneği olan pozitif havayolu basıncı klinik olarak etkili olmakta ancak kişiler tolere edemediği için düşük tedavi uyumuna yol açmakta
 - PAP tedavisini 1 yıl içinde bırakmakta
- Ağız içi araçlar ve üst solunum yolu cerrahisi gibi alternatif tedavi seçenekleri belirli hasta gruplarıyla sınırlıdır ve kabul edilebilirlik açısından da kısıtlıdır
- Hastaların yaklaşık %40'ı obez olup kilo verme stratejileri ile OUA ve obezitesi olan hastalarda faydalı olsa da yeterli AHI düşüşü sağlanmamakta

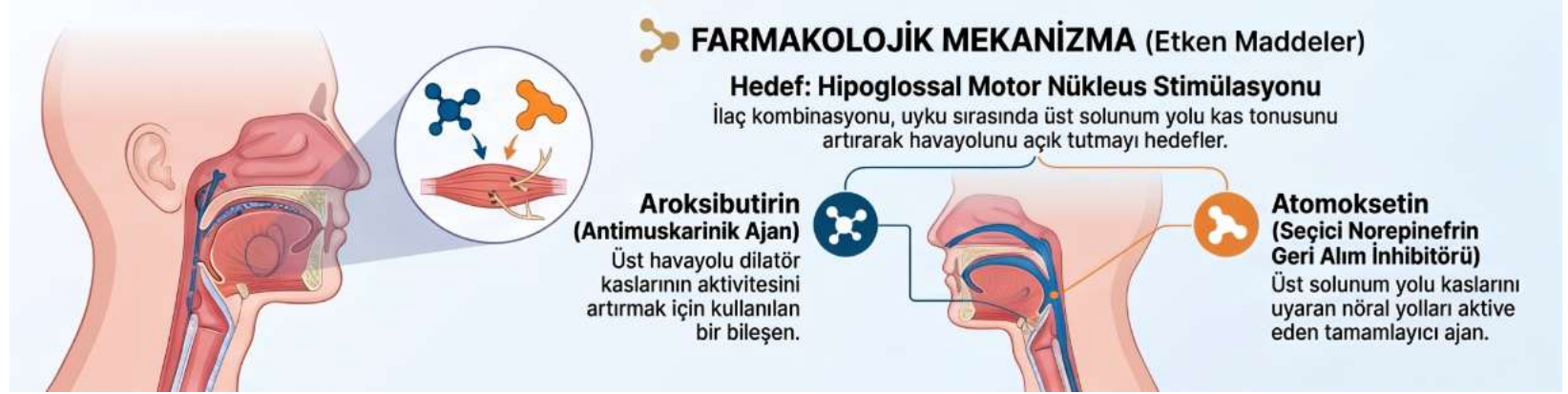
Amaç

- Çalışmanın amacı Atomoksetin ve Aroksibutinin kombinasyonunun OUA tanılı hastalarda uzun dönemde AHI üzerindeki değişimini gözlemlemek

ÇALIŞMA KİMLİĞİ VE TASARIMI



SynAIRgy ÇALIŞMA TASARIMI



Faz 2 (NCT04631107)

AD109'un AHI'yi ilk gece dozundan itibaren azaltabileceğini göstermiştir

Faz 2b MARIPOSA (NCT05071612)

4 haftalık dönemde AHI'de anlamlı iyileşme gösterilmiştir

SynAIRgy (AD109) Faz 3

SynAIRgy, PAP tedavisini reddeden veya başka bir tedavi kombinasyonunu değerlendiren bir Faz 3 çalışmasıdır.

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ



Klinik Tanı ve Şiddet Skalası

≥18 yaş
PROMIS-Fatigue T-skoru ≥50.4



PAP Tedavi Geçmişi

En az 3 aydır PAP kullanmayan veya bu tedaviyi kullanmayı reddeden bireyler



Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Sınırları

Erkeklerde 18.5-40 kg/m²,
Kadınlarda 18.5-42 kg/m²
arası VKİ değerleri

Spesifik

Apne-H
10 – 45

Santral
Toplam

Periyodik Uzun Hareketleri:
Uyanma indeksi ≤15

PROMIS® v1.0 – Yorgunluk – Kısa Form 10a (FACIT-Yorgunluk-10)

Lütfen her soru veya ifade için bir yanıt seçiniz.

Son 7 gün boyunca...

Madde	İfade	Hiç	Biraz	Bir ölçüde	Oldukça	Çok fazla
HI7	Kendimi yorgun hissediyorum.	1	2	3	4	5
AN2	Kendimi bitkin/yorgun hissediyorum.	1	2	3	4	5
AN3	Yorgun olduğum için bir şeylere başlamakta zorlanıyorum.	1	2	3	4	5
AN4	Yorgun olduğum için başladığım işleri bitirmekte zorlanıyorum.	1	2	3	4	5
AN5	Enerjim var.	5	4	3	2	1
AN7	Her zamanki/günlük aktivitelerimi yapabiliyorum.	5	4	3	2	1
AN8	Gün içinde uyumaya ihtiyaç duyuyorum.	1	2	3	4	5
AN14	Günlük aktivitelerimi yaparken yardıma ihtiyaç duyuyorum.	1	2	3	4	5
AN15	Yapmak istediğim şeyleri yapamayacak kadar yorgun olmaktan dolayı hayal kırıklığına uğruyorum.	1	2	3	4	5
AN16	Yorgun olduğum için sosyal aktivitelerimi kısıtlamak zorunda kalıyorum.	1	2	3	4	5



dişlama nedenidir

AROX ve ATO Klinik Çalışma Tasarımı: 26 Haftalık Tedavi Protokolü

TARAMA VE HAZIRLIK AŞAMASI

Katılımcı Profili ve Tarama

AHI Skoru 10-45 (Yetişkinler);
4 Haftaya Kadar Süre



Başlangıç Değerlendirmesi (PSG)

Randomizasyon Öncesi
Bazal Değerler



1:1 Randomizasyon

Aktif Tedavi veya Plasebo Grubuna
Eşit Atama

TEDAVİ PROTOKOLÜ (26 HAFTA)

1. Hafta: Hazırlık Dozu (Run-in)

AROX 2.5 mg + ATO 37.5 mg

2 - 26. Haftalar: Tam Tedavi Dozu (n=320)

AROX 2.5 mg + ATO 75 mg

Kontrol Grubu (Plasebo) (n=320)

İlaç içermeyen Uygulama

PSG

Hafta: 4

PSG

Hafta 26

ÖLÇÜM HEDEFLERİ VE ÇALIŞMA SONU

BİRİNCİL SONLANIM NOKTASI

**Başlangıçtan 26. Haftaya
AHI Skorundaki Değişim**

İKİNCİL SONLANIM NOKTALARI

- ODI
- PROMIS-Yorgunluk T-skoru
- HB
- PROMIS-Uyku Bozukluğu T-skoru
- En Az %50 AHI Azalması

Takip ve Kapanış

26 Haftalık Tedavi Sonrası
2 Hafta Dozsuz İzlem;
Çalışma Sonu

ODİ :Oksijen Desatürasyon İndeksi; HB: Hipoksik Yük

Kayıt ve Randomizasyon

2532

uygunluk açısından değerlendirilen katılımcı

646

randomize edilen katılımcı (Aralık 2023 – Mart 2025)

AD109 kolu

n = 319

6 ayı tamamlama oranı

%65.7

(209/318)

6 ay öncesi bırakma

%34.3

(n=109)

En sık bırakma nedeni: advers olaylar (n=68)

Plasebo kolu

n = 320

6 ayı tamamlama oranı

%83.7

(267/319)

6 ay öncesi bırakma

%16.3

(n=52)

En sık bırakma nedeni: hasta kararı (n=17)

Tablo-1 :Başlangıç Demografik ve Klinik Özellikleri

	AD109 (n:302)	Plasebo (n:313)	Total (n: 615)
Yaş	59 (24-83)	58 (25-87)	58 (24-87)
Erkek , n (%)	152 (50.3)	160 (51.1)	312 (50.7)
Kadın , n (%)	150 (49.7)	153 (48.9)	303 (49.3)
BMI,kg/m ² ,ortanca (min-max)	32.5 (18.5-41.9)	32.4 (20.1-42.0)	32.4 (18.5-42.0)
BMI dağılımı			
18,5-29,9 kg/ m ²	107 (35.4)	102 (32.6)	209 (34.0)
30-34,9 kg/ m ²	100 (33.1)	111 (35.5)	211 (34.3)
≥35 kg/ m ²	95 (31.5)	100 (31.9)	195 (31.7)
AHI ,medyan (olay/ saat)	19.8	19.1	19.6
Uyku apne şiddeti			
Hafif OSA,n (%)	105 (34.8)	109 (34.8)	214 (34.8)
Orta OSA,n (%)	125 (41.4)	134 (42.8)	259 (42.1)
Ağır OSA,n (%)	72 (23.8)	70 (22.4)	142 (23.1)
Pap intoleransı, n (%)	208 (68.9)	203 (64.9)	411(66.8)
Pap reddi, n (%)	94 (31.1)	111 (35.5)	205 (33.3)

Bulgular

ITT (N = 615)	AD109 (n = 302)	Plasebo (n = 313)	Tahmini tedavi farkı veya düzeltilmiş risk farkı ve P değeri
Birincil sonlanım noktası			
AHI'deki değişim	-3,3 (-5,1 ila -1,5)	0,7 (-1,0 ila 2,4)	-4,0 (-6,4 ila -1,6) P = 0.001
Sekonder sonlanım noktaları			
ODI'deki değişim	-3,7 (-5,6 ila -1,7)	0,9 (-1,1 ila 2,8)	-4,5 (-7,3 ila -1,8) P = 0.001
PROMIS-Yorgunluk T-skorundaki değişim	-7,4 (-8,3 ila -6,5)	-6,2 (-7,1 ila -5,3)	-1,2 (-2,4 ila 0,0) P = 0.059
HB'de geometrik ortalamadaki azalma yüzdesi	44.7 (34.5-53.4)	8,5 (-8,1 ila 22,5)	39.6 (23.6-52.3) P < 0.0001
PROMIS-Uyku Bozukluğu T-skorundaki değişim	-7,6 (-8,5 ila -6,6)	-6,9 (-7,8 ila -5,9)	-0,7 (-2,0 ila 0,7) P = 0.316
26. haftada AHI'de $\geq$ 50 azalma gösteren katılımcılar, n (%)	78 (25.8)	62 (19.8)	5.7 (-1.0 ila 12.4) P = 0.182

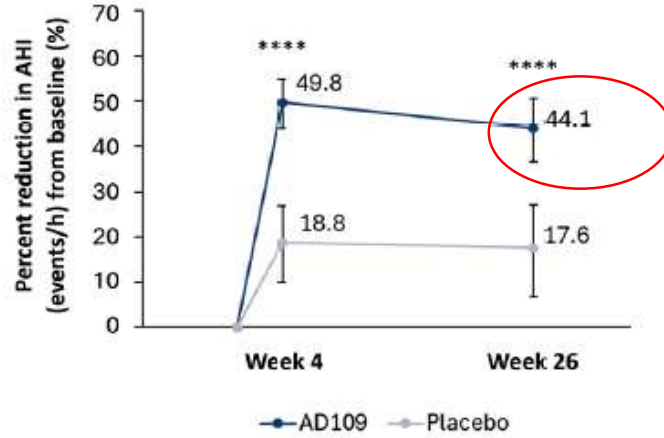
- 26. haftada, her iki grup karşılaştırıldığında ortalama AHI tedavi farkı -4,0 olay/saat olup anlamlı bir fark gözlemlendi
- AD109, 26. haftada plaseboya kıyasla ODI ve HB'de iyileşmeler gösterdi; ancak PROMIS-Yorgunluk için istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi

*HB:Hipoksik Yük

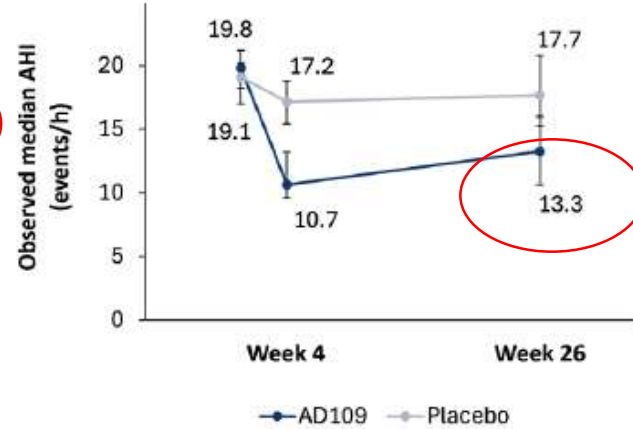
Tablo -2 :Tedavi alması planlanan tüm katılımcılarda AD109 tedavisinin birincil ve sekonder sonlanım noktaları üzerine etkisi

Bulgular

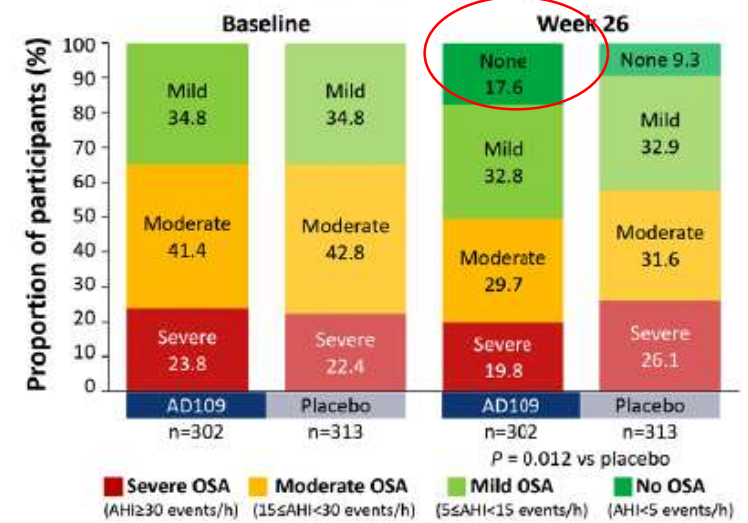
A Percent reduction in AHI from baseline to weeks 4 and 26 (ITT)



B Observed median AHI at baseline and weeks 4 and 26 (ITT)



C Reductions in OSA severity category at week 26 (ITT)



- 26. haftada AD109 kolunda başlangıca göre AHI' de %44,1'lik bir azalmayı ve plasebo kolunda ise %17,6'lık azalma görülmekte
($P < 0,0001$)

- Ortanca AHI değeri, AD109 kolunda başlangıçta 19,8 ile orta düzey iken 26.haftada 13,3 değeri ile hafif düzeye gerilediği görülmekte
- Plasebo kolunda ise başlangıçta 19,1 iken 26.haftada 17,7' e gerileyerek sınırlı değişim gözlenmiştir

- AD109 tedavisi ile 26 haftanın sonunda hastaların %17,6'sında AHI < 5 olay/saat seviyesine gerilediği görülmekte
($p=0,012$)

Bulgular

	AD109 (n = 260)	Plasebo (n = 296)	Tahmini tedavi farkı veya düzeltilmiş risk farkı ve P değeri
Birincil sonlanım noktası			
AHI'deki değişim	-6,1 (-7,8 ila -4,4)	0,4 (-1,2 ila 2,0)	-6,5 (-8,8 ila -4,3) P < 0.0001
Sekonder sonlanım noktaları			
ODI'deki değişim	-6,5 (-8,4 ila -4,6)	0,7 (-1,1 ila 2,5)	-7,2 (-9,8 ila -4,7) P < 0.0001
PROMIS-Yorgunluk T- skorundaki değişim	-7,5 (-8,4 ila -6,6)	-6,2 (-7,0 ila -5,3)	-1,4 (-2,6 ila -0,1) P = .030
HB'de geometrik ortalama azalma yüzdesi	60,5 (52,8-66,9)	14,7 (-0,7 ila 27,8)	53,6 (41,0-63,6) P < 0.0001
PROMIS-Uyku Bozukluğu T- skorundaki değişim	-7,6 (-8,6 ila -6,7)	-6,8 (-7,7 ila -5,9)	-0,8 (-2,2 ila 0,5) P = .231
26. haftada AHI'de $\geq$ %50 azalma gösteren katılımcılar, n (%)	103 (39.6)	66 (22.3)	17,3 (9,6-25,0) P < 0.0001

AD109 kolunda AHI'de 6,1 olay/saat azalma görülürken, plasebo kolunda 0,4'lük bir artış görülmekte

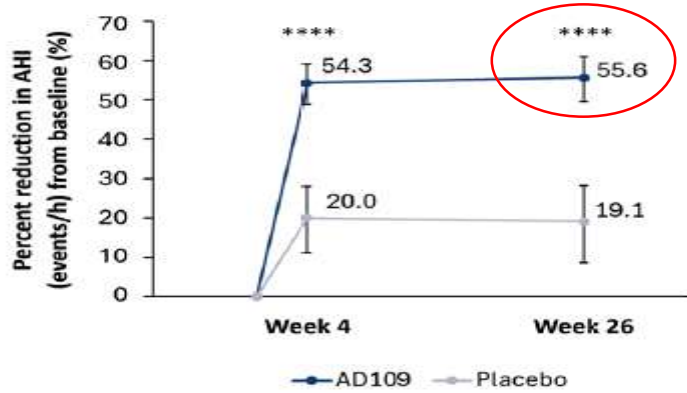
AD109 kolunda hipoksik yük %60,5'luk azalma gösterdi

AD109 kolundaki katılımcıların daha yüksek bir oranı AHI'de $\geq$ %50 azalma sağladı

Tablo 3: 26 haftayı tamamlayan katılımcılarda AD109 tedavisinin birincil ve sekonder sonlanım noktalarına etkisi

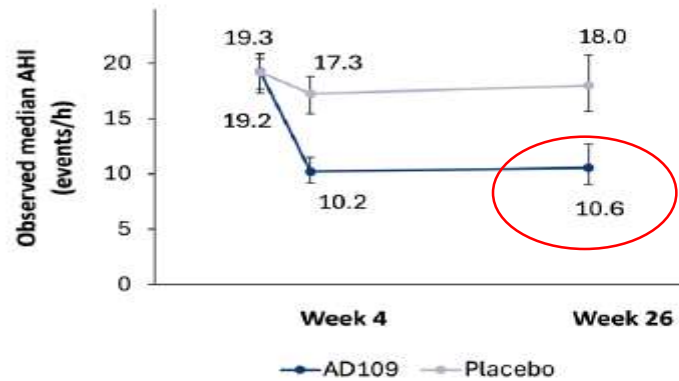
Bulgular

D Percent reduction in AHI from baseline to weeks 4 and 26 (on-treatment estimand)



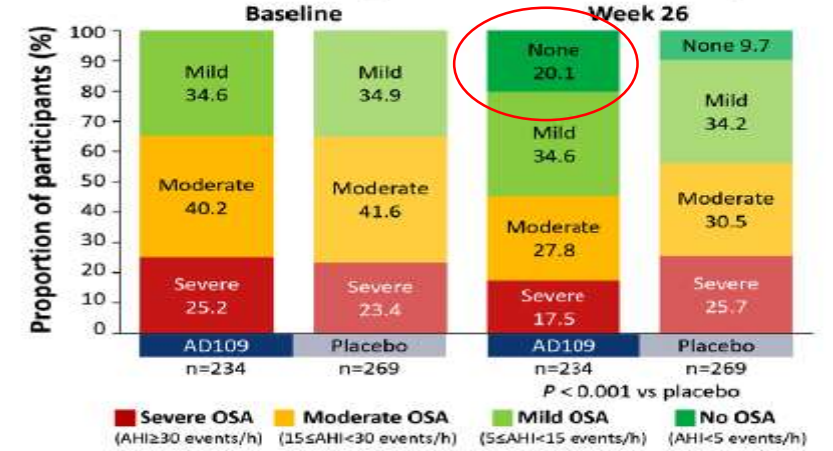
- AD109 tedavisini tamamlayan grupta 26.haftada AHI değeri %55,6 azaldığı görülmekte ($p < 0,0001$)

E Observed median AHI at baseline and weeks 4 and 26 (on-treatment estimand)



- AD109 tedavisini tamamlayan grupta başlangıçta ortalanca AHI değeri 19,3 iken tedavi sonunda 10,6 olarak bulunmuş

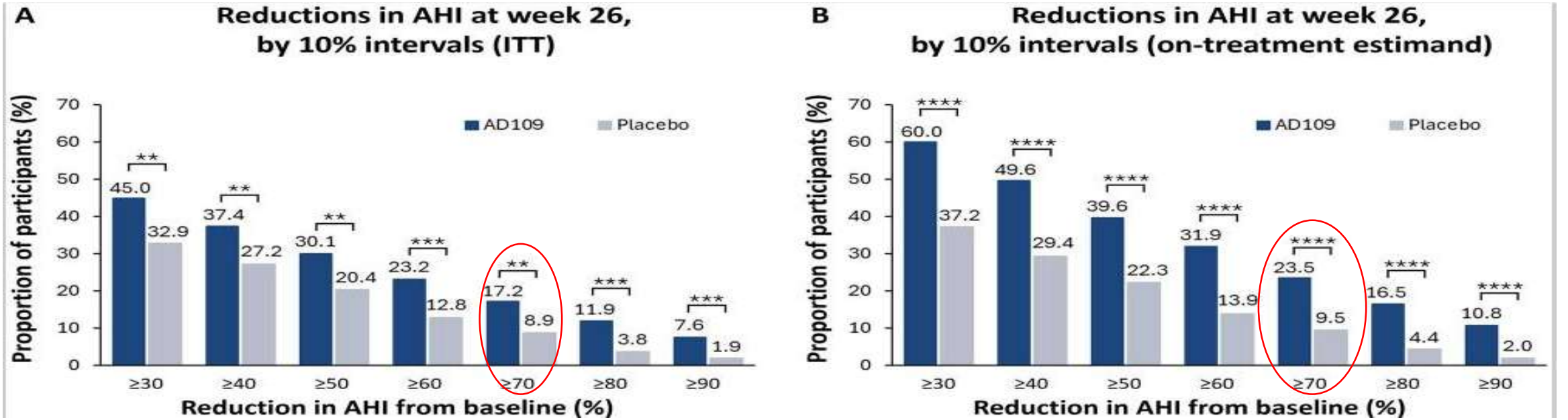
F Reductions in OSA severity category at week 26 (on-treatment estimand)



- AD109 tedavisini tamamlayan grubun 26.haftadaki PSG sonucunda hastaların %20,1'i AHI <5 olay/saat seviyesine gerilediği görülmekte

Bulgular

Şekil : 26. haftada AHI'de %30 ile %90 arasında %10'luk artışlarla azalma gösteren katılımcıların oranı



- AD109 grubundaki katılımcılarda plasebo grubuna göre daha yüksek AHI yanıtı gözlemlendi
- 26. haftada AHI'de %70 veya daha fazla azalma,
 - AD109 grubunda %17,2 (52/302) oranında,
 - Plasebo grubunda ise %8,9 (28/313) oranında ($P = 0,003$)

- Tedaviyi 6 aya tamamlayan grupta da plaseboya göre ITT analizine benzer şekilde yüksek AHI yanıtı gözlemlendi

** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$ **** $p < 0.0001$

Bulgular

Tablo -4 : Uyku evreleri ve pozisyona göre 26 haftalık AHİ değişimi

NONREM AHİ						
Medyan (IQR), olay/saat [n]				Başlangıç değerinden 26. haftaya kadarki değişim, LS ortalama (95% CI), olay/saat		Tahmini tedavi farkı [AD109 – plasebo] (95% CI) ve P değeri
AD109 (n = 260)		Plasebo (n = 296)		AD109	Plasebo	
Başlangıç	26. Hafta	Temel	26. Hafta			
17.4 (10.2-26.8) [260]	10.7 (4.4-23.1) [234]	16.7 (10.1-26.8) [296]	13.4 (6.0-28.4) [269]	-3,7 (-5,6 ila -1,8)	0,8 (-1,0 ila 2,6)	-4,5 (-7,1 ila -2,0) P < 0.001
REM AHİ, (10 dakikadan az REM uykusu olan katılımcılar hariç)						
Medyan (IQR), olay/saat [n]				Başlangıç değerinden 26. haftaya kadarki değişim, LS ortalama (95% CI), olay/saat		Tahmini tedavi farkı [AD109 – plasebo] (95% CI) ve P değeri
AD109 (n = 260)		Plasebo (n = 296)		AD109	Plasebo	
Başlangıç	26. Hafta	Başlangıç	26. Hafta			
30.5 (15.5-47.2) [249]	28.2 (11.6-46.9) [157]	30.9 (14.9-47.7) [289]	30.8 (12.8-49.2) [257]	-3,6 (-6,7 ila -0,5)	-0,2 (-2,7 ila 2,3)	-3,4 (-7,4 ila 0,6) P = 0.092
Sırtüstü AHİ (sırtüstü uyku süresi 10 dakikadan az olan katılımcılar hariç)						
Medyan (IQR), olay/saat [n]				Başlangıç değerinden 26. haftaya kadarki değişim, LS ortalama (95% CI), olay/saat		Tahmini tedavi farkı [AD109 – plasebo] (95% CI) ve P değeri
AD109 (n = 260)		Plasebo (n = 296)		AD109	Plasebo	
Başlangıç	26. Hafta	Başlangıç	26. Hafta			
29.0 (18.4-42.2) [253]	18.7 (9.1-38.6) [228]	28.2 (18.6-44.5) [292]	24.7 (11.4-43.0) [259]	-7,4 (-10,0 ila -4,8)	-2,5 (-4,9 ila -0,1)	-4,9 (-8,4 ila -1,4) P = 0.006

- AD109'un AHİ üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için, uyku evreleri ve pozisyona özgü ölçümler üzerinden de analiz yapıldı

- Uyku evresi ve pozisyona göre bakıldığında AD109 tedavisi, NONREM AHİ'yi anlamlı düzeyde azalttı (plasebo ile fark -4,5 olay/ saat p< 0.001)
- AHİ ayrıca sırtüstü pozisyonda da önemli ölçüde azaldı (p < 0.006)

Bulgular

%21.2

AD109 kolunda advers olay nedeniyle bırakma
(plasebo: %3.1)

Tablo-5 :En sık görülen tedaviyle ilişkili advers olaylar

Advers Olaylar, n (%)	AD109 kolu	Plasebo kolu
Ağız kuruluğu	115 (35.4)	29 (9.1)
Uykusuzluk	67 (20.6)	15 (4.7)
Bulantı	37 (11.4)	2 (0.6)
İdrar yapmada zorluk/gecikme	29 (8.9)	1 (0.3)
Kabızlık	17 (5.2)	4 (1.3)
Uykululuk (Somnolans)	17 (5.2)	10 (3.1)

Bulgular

Tablo-6 :Tedavinin kesilmesine yol açan tedaviyle ilişkili advers olaylar

Advers Olaylar (n (%))	AD109 kolu	Plasebo kolu
Uykusuzluk	16 (4.9)	0
İdrar yapmakta zorluk/gecikme	8 (2.5)	0
Bulantı	7 (2.2)	0
Cinsel işlev bozukluğu	5 (1.5)	0
Ağız kuruluğu	4 (1.2)	0
Hipertansiyon	3 (0.9)	0
Çarpıntı	3 (0.9)	0
Karın ağrısı, üst kısım	2 (0.6)	0
Gergin hissetme	2 (0.6)	0
İdrar retansiyonu	2 (0.6)	0

- Tedavi ilişkili ciddi advers olay bildirilmemiştir
- Çalışmada ölüm bildirilmemiştir
- Çalışmada doz azaltımına izin verilmedi

Çalışmanın Kısıtlılıkları

- 26. hafta öncesi ilaç bırakma oranı (AD109 için %34,3 plasebo için %16,3) gözlenen etkilerin büyüklüğünü azaltmış olabilir
- Doz azaltımına protokolde izin verilmemiştir; bu durum uyumu olumsuz etkilemiş olabilir
- Popülasyon hafif-orta düzey başlangıç hastalık şiddetine kaymış olup, oransal iyileşmelere rağmen mutlak etkiler sınırlı kalabilir

Tartışma

- 4.haftada gözlenen anlamlı iyileşme, AD109'un erken etki başlangıcına işaret etmektedir; kısa süreli bir deneme, uyumu değerlendirmede pratik bir yaklaşım olabilir
- Hastaların üçte ikisi obez olmasına rağmen BMI grupları ve başlangıç OUA şiddetine göre alt gruplarda anlamlı yanıt gözlenmiş
- Katılımcıların yaklaşık beşte biri advers olay nedeniyle tedaviyi bırakmıştır; bu durum ITT ile tedaviyi tam alanlar arasındaki farkı açıklamaktadır

Sonuç

- PAP tedavisini tolere edemeyen veya reddeden OUA hastalarında AD109, hava yolu obstrüksiyonu ve oksijenasyonda istatistiksel olarak anlamlı ve klinik olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır
- 26. haftada AHI'de plasebo ile karşılaştırıldığında %44,1'lik bir azalma gözlenmiş; etki 4.hafta gibi erken bir dönemde ortaya çıkmıştır
- Güvenlik profili yönetilebilir bulunmuş; en sık advers olaylar ağız kuruluğu, insomni ve bulantı olup ciddi tedaviyle ilişkili olay bildirilmemiştir
- Onaylanması halinde AD109, günde tek doz alınan yeni nesil bir tedavi seçeneği olarak umut vericidir



"Dünyada her şey için,
maddiyat için,
maneviyat için,
hayat için,
muvaffakiyet için,
en hakiki mürşit ilimdir, fendir."

Mustafa Kemal ATATÜRK

Teşekkürler