

BRONŞEKTAZİDE DPP-1 İNHİBİTÖRÜ BRENSOCATİB'İN FAZ 3 ÇALIŞMASI (ASPEN ÇALIŞMASI)

Hazırlayan: Dr. Ali KUKARACI

Moderatör: Doç.Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN

30.10.2025



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 24, 2025

VOL. 392 NO. 16

Phase 3 Trial of the DPP-1 Inhibitor Brensocatib in Bronchiectasis

J.D. Chalmers,¹ P.-R. Burgel,^{2,3} C.L. Daley,^{4,5} A. De Soyza,^{6,7} C.S. Haworth,^{8,9} D. Mauger,¹⁰ M.R. Loebinger,^{11,12}
P.J. McShane,¹³ F.C. Ringshausen,¹⁴⁻¹⁶ F. Blasi,^{17,18} M. Shteinberg,^{19,20} K. Mange,²¹ A. Teper,²¹ C. Fernandez,²¹
M. Zambrano,²¹ C. Fan,²¹ X. Zhang,²¹ and M.L. Metersky,²² for the ASPEN Investigators*

Sunum Planı

- Giriş
- Yöntemler
- Bulgular
- Tartışma
- Kısıtlılıklar
- Sonuç

Giriş

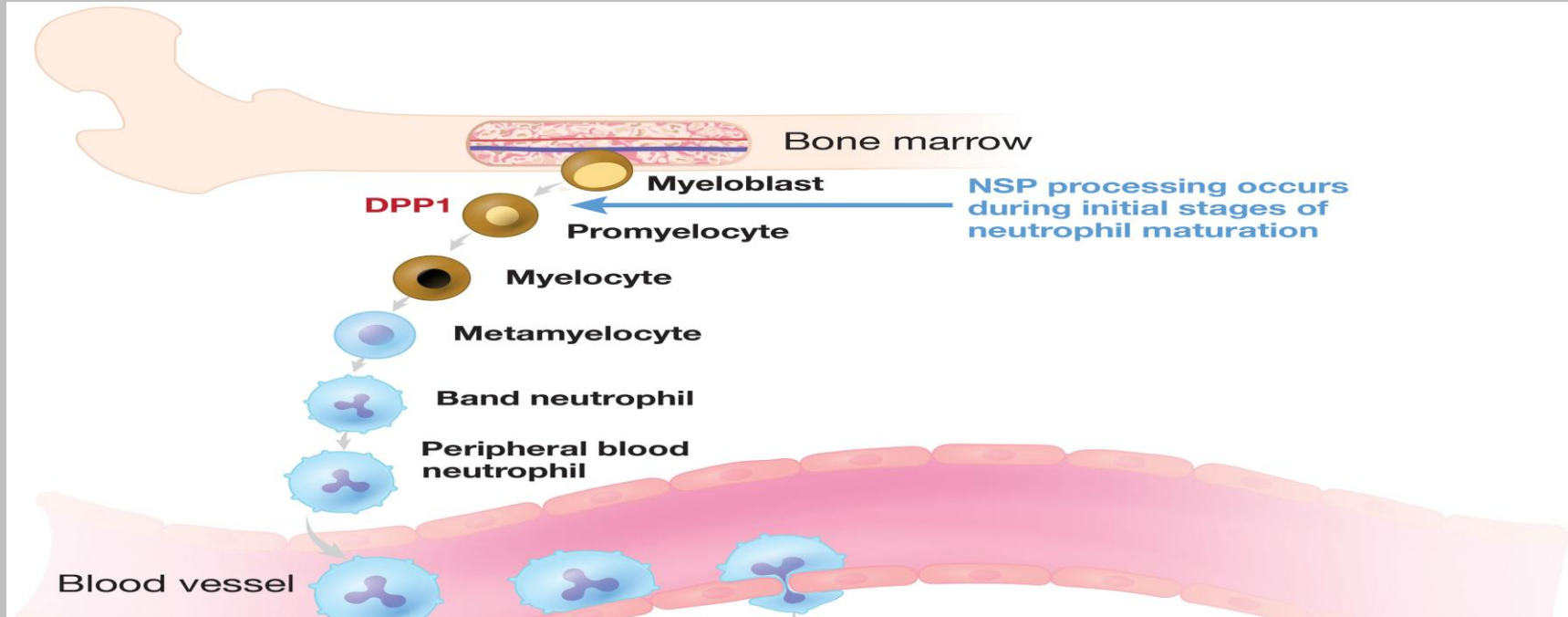
- Kistik fibrozis dışı bronşektazi, değişken klinik belirtiler ve çeşitli nedenleri olan kronik, ilerleyici, inflamatuvar bir akciğer hastalığıdır.
- Hastalık alevlenmesi; yaşam kalitesinde azalma, akciğer fonksiyonlarında düşüş ve mortalite ile sonuçlanabilir.

Giriş

- **Nötrofil aracılı inflamasyon**; mukosilier klirens bozukluğu, yapısal hava yolu hasarı ve tekrarlayan enfeksiyona neden olur.
- Bronşektazinin progresyonuna ve tekrarlayan inflamasyon döngüsüne yol açar.

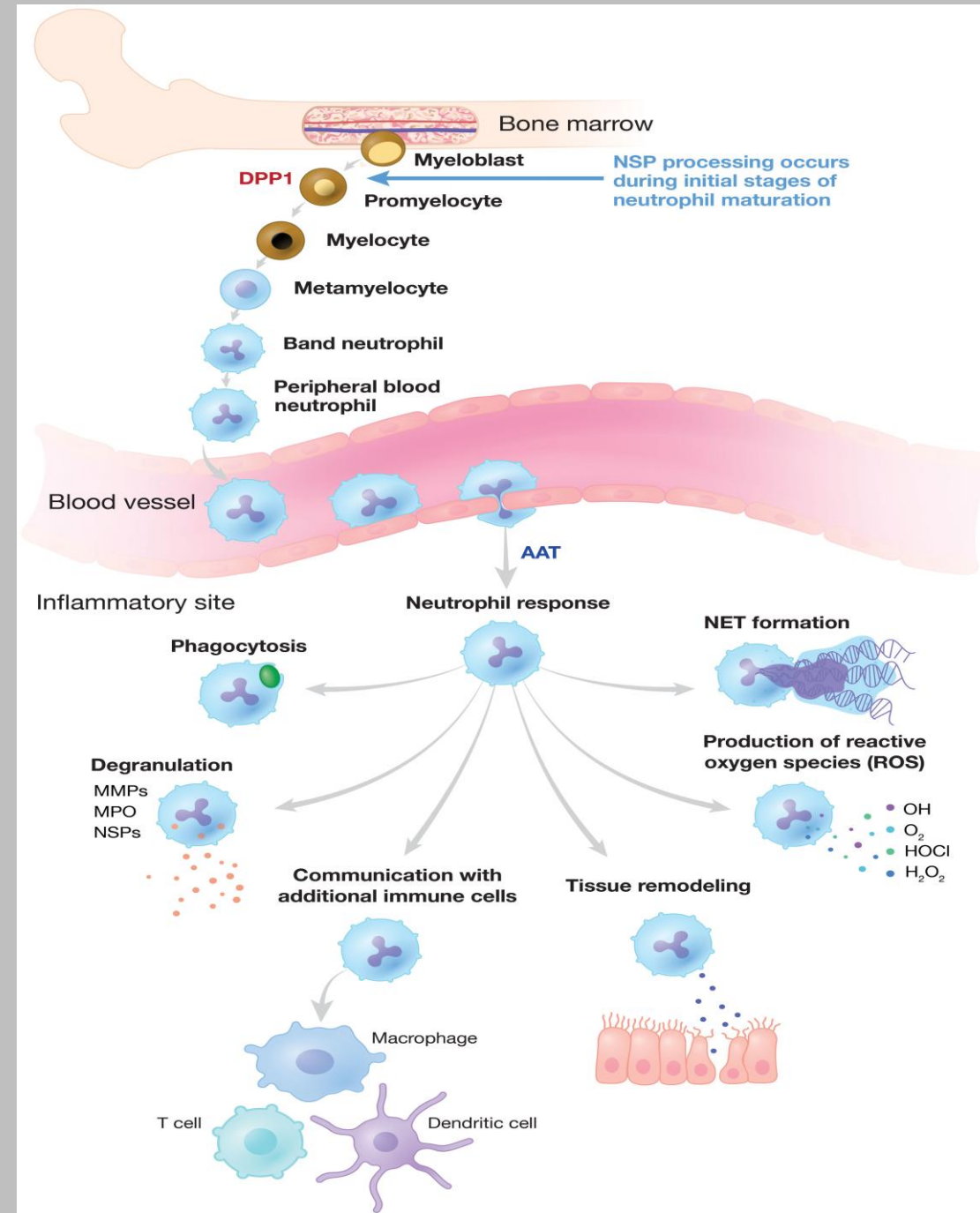
Giriş

- Bronşektazide kronik hava yolu inflamasyonu nötrofil serin proteazlarının aşırı salınımı ile ilişkilidir.
- Nötrofil serin proteaz öncülleri, kemik iliğinde **Dipeptidil peptidaz 1 (DPP-1)** tarafından fonksiyonel enzimlere dönüştürülür ve nötrofil aktivasyonu sırasında salınır.



Giriş

- Nötrofil serin proteazları;
 - Hava yolu elastinini parçalaması
 - Mukus hipersekresyonu
 - Mukosilier temizliğin azalması
 - Antimikrobiyal peptitlerin parçalanması
 - Fagosit fonksiyonunun azalması
- yoluyla konak savunmasının bozulmasına yol açar.



Giriş

- Bronşektazili hastaların balgamında artmış nötrofil serin proteaz düzeyleri, hastalık şiddeti, alevlenme riskinde artış ve akciğer fonksiyonunda düşüş ile ilişkilidir.

Giriş

- Bronşektazi için tutarlı ve yerleşmiş bir standart tedavi yoktur.
- Uluslararası kılavuzlar, tedavi için hava yolu temizliği, mukozal ajanları ve antibiyotikleri önermektedir.
- Mevcut yaklaşımlar inflamasyonu yeterince ele almamakta ve hastalık ilerlemesini yavaşlatmamaktadır.

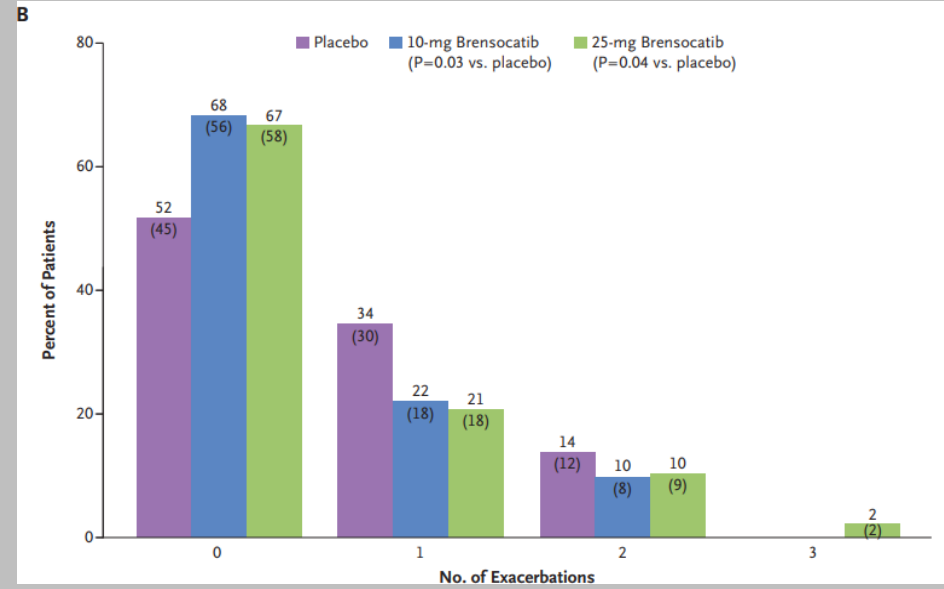
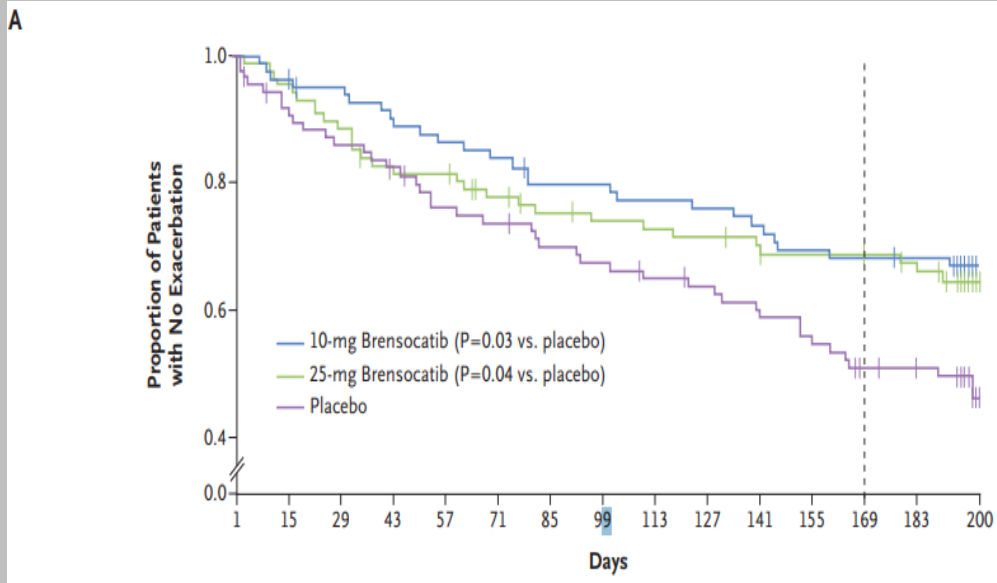
Giriş

- **Brensocatib**, oral yolla alınan, selektif ve geri dönüşümlü bir DPP-1 inhibitörüdür.
- Nötrofil serin proteazlarının aktivasyonunu engeller ve nötrofil aracılı inflamasyonu azaltır.



Giriş

- Yetişkin bronşektazi hastalarını kapsayan **faz 2 WILLOW** çalışmasında, brensocatib'in 10 mg ve 25 mg dozlarının günde bir kez, 24 hafta uygulanması, ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi uzatmış ve alevlenme oranını azaltmıştır

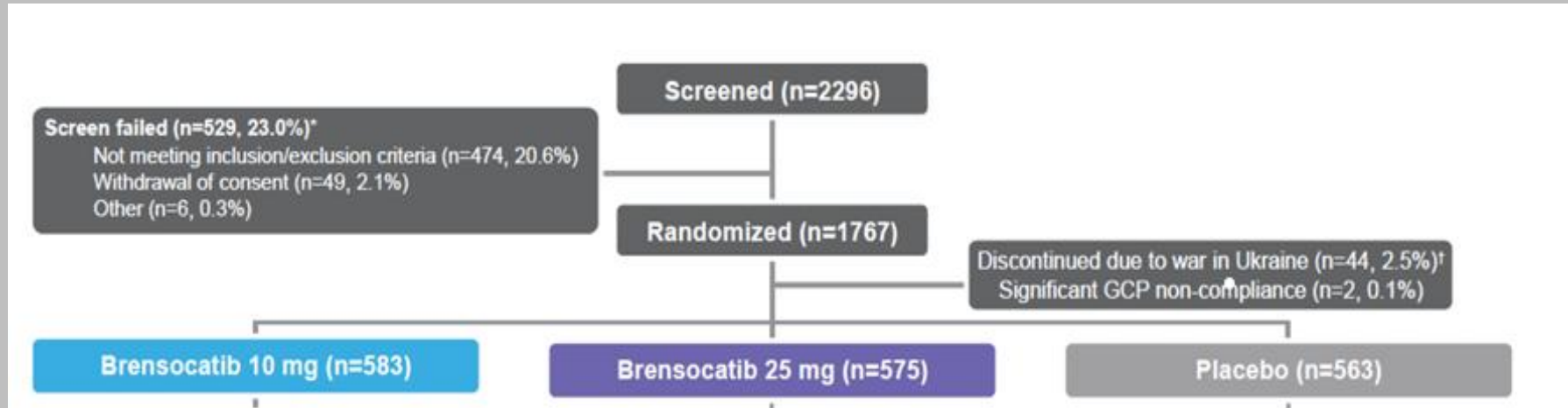


Amaç

- Bu çalışmada bronşektazisi olan yetişkin ve adölesan hastaları kapsayan uluslararası, çift kör, randomize, plasebo kontrollü **faz 3 ASPEN** çalışması yapılmış
- Günde bir kez 10 mg ve 25 mg brensocatib kullanımının 52 hafta boyunca etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiş

Yöntemler

- Çalışmaya 35 ülkede 390 merkezden alınan 1680 yetişkin, 41 adölesan toplam 1721 hasta dahil edildi



Yöntemler

- Dahil edilme kriterleri;

- Bronşektazi ile uyumlu klinik geçmişe sahip olmak
- Son 5 yıl içinde çekilmiş tanıyı doğrulayıcı bilgisayarlı tomografisi bulunması

- Yetişkinler için;

- 18 - 85 yaş arasında olmak
- Vücut kitle indeksi $\geq 18,5$ kg/m²
- Son 12 ayda en az iki alevlenme geçirip antibiyotik tedavisi almış olmak

- Adölesanlar için;

- 12 -17 yaş arasında olmak
- Vücut ağırlığı ≥ 30 kg
- Son 12 ayda en az bir alevlenme geçirip antibiyotik tedavisi almış olmak

Yöntemler

- Dışlama Kriterleri

- Solunum semptomlarının birincil olarak KOAH veya astım kaynaklı olduğu doğrulanmış hastalar (ikincil tanı olarak yer alabilmiş)
- Kistik fibroze bağlı bronşektazi
- Bilinen ya da şüphelenilen immün yetmezlik bozukluğu

Yöntemler

- **Alevlenme**; antibiyotik kullanımı gerektiren 48 saat boyunca ≥ 3 semptomun varlığı olarak tanımlanmış
 - Nefes darlığı, öksürük ,balgamda artış
 - Balgam kıvamının değişmesi
 - Azalmış egzersiz toleransı
 - Yorgunluk, halsizlik veya hemoptizi şikayetinden ikisinin bulunması
- Ciddi Alevlenme; iv antibiyotik tedavisi veya hastane yatışı gerekmesi

Yöntemler

- Yetişkinler, çalışma boyunca iki haftada bir Yaşam Kalitesi–Bronşektazi anketinin solunum semptomları alanını doldurdular (0 - 100 arası puanlar. Yüksek puanlar daha az semptom)

QOL-B		QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE – BRONCHIECTASIS			
Section II. Respiratory Symptoms		Please tick a box to indicate your answer.			
Indicate how you have been feeling during the past week:		A lot	A moderate amount	A little	Not at all
29.	Have you felt congestion (fullness) in your chest?.....	☐	☐	☐	☐
30.	Have you been coughing during the day?	☐	☐	☐	☐
31.	Have you had to cough up sputum?.....	☐	☐	☐	☐
32. Has your sputum been mostly:		☐ Clear	☐ Clear to yellow	☐ Yellowish-green	
		☐ Brownish-dark	☐ Green with traces of blood	☐ Don't know	
How often during the past week:		Always	Often	Sometimes	Never
33.	Have you had shortness of breath when being more active, such as when doing housework or gardening?.....	☐	☐	☐	☐
34.	Have you had wheezing?	☐	☐	☐	☐
35.	Have you had chest pain?	☐	☐	☐	☐
36.	Have you had shortness of breath when talking?	☐	☐	☐	☐
37.	Have you woken up during the night because you were coughing?.....	☐	☐	☐	☐
Please make sure you have answered all the questions.					

Yöntemler

- Yetişkin hastalar her akşam ‘Bronşektazi Alevlenme ve Semptomlar Anketini’ de doldurdular (0-26 arası puan. Düşük puanlar daha az semptom)
- Bu sayede çalışmacılar ve hasta olası bir alevlenmeye karşı uyarılmış

BREATHLESSNESS		FATIGUE	
0	None	0	I do not feel tired
1	Breathlessness when hurrying or walking up a slight hill	1	I feel a little tired
2	Have to walk slowly on level ground or stop for breath after a few minutes on level ground	2	I feel tired but can still do the things would like to do
3	Can walk less than 100 m or a few minutes on level ground before having to stop	3	Tiredness is stopping me from doing some things I want to do
4	Breathless when washing or dressing	4	I am so tired I am unable to carry out my usual daily activities
SPUTUM VOLUME		SPUTUM COLOUR	
0	No sputum	0	No sputum
1	Less than a teaspoon	1	White
2	Teaspoon to an eggcup	2	Yellow
3	Egg-cup to a cup	3	Green
4	More than a cup	4	Dark Green
5	–	5	Blood stained
COUGH		COLD AND FLU SYMPTOMS	
0	None	0	None
1	Mild	1	Sore throat, sore muscles, or runny nose
2	Moderate	2	Fever/high temperature or shivers
3	Severe	3	–
4	Very severe	4	–
5	–	5	I feel like I have an infection

Yöntemler

- DPP-1 eksikliği sonucu oluşan Papillon–Lefèvre sendromunda izlenen **Hiperkeratozis ,periodontitis ve gingivitis** özel öneme sahip advers olaylar olarak kabul edilmiş
- **Şiddetli enfeksiyon ve pnömoni** de özel öneme sahip diğer advers olaylar olarak belirlenmiş

Yöntemler

Birincil Sonlanım Noktası;

- 52 haftalık tedavi süresince yıllık pulmoner alevlenme sayısı

Yöntemler

- İkincil sonlanım Noktaları;
 - 52 haftalık tedavi süresince ilk alevlenmeye kadar geçen süre
 - 52. haftada alevlenme görülmeyen hasta yüzdesi
 - 52. haftada bronkodilatör sonrası FEV1 değişimi
 - Yıllık şiddetli alevlenme oranı
 - 52. haftada Yaşam Kalitesi–Bronşektazi anketinin solunum semptomları alanındaki puan değişikliği (sadece yetişkinler için)

Yöntemler

- Çalışmada bazı alt gruplar belirlenmiş ve bu alt gruplarda ;
 - Yıllık alevlenme oranı
 - 52. haftada bronkodilatör sonrası FVC değişimi
 - Tedavi süresince Bronşektazi Alevlenme ve Semptomlar anketinde günlük ortalama puandaki değişim değerlendirilmiş

Yöntemler

- Kasım 2020 - Mart 2023 arasında 2296 hasta tarandı ve 1721 hasta randomize olarak bir çalışma grubuna yaklaşık eşit olarak atandı
- Hastaların %86 sı 52 haftalık tedaviyi tamamladı
- Çoğunluk kadın (%64) ve beyaz ırk (%73)
- Grupların diğer demografik ve klinik özellikleri benzerdi

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline (Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Brensocatib, 10 mg (N = 583)	Brensocatib, 25 mg (N = 575)	Placebo (N = 563)
Age			
Mean — yr	59.8±15.9	60.6±15.8	60.0±15.4
Distribution — no. (%)			
≥75 yr	83 (14.2)	84 (14.6)	93 (16.5)
18 to 74 yr	483 (82.8)	475 (82.6)	462 (82.1)
<18 yr	17 (2.9)	16 (2.8)	8 (1.4)
Female sex — no. (%)	385 (66.0)	360 (62.6)	362 (64.3)
Race or ethnic group — no. (%) [†]			
White	431 (73.9)	430 (74.8)	405 (71.9)
Asian	63 (10.8)	64 (11.1)	64 (11.4)
More than one race or ethnic group	25 (4.3)	20 (3.5)	21 (3.7)
American Indian or Alaska Native	8 (1.4)	6 (1.0)	9 (1.6)
Black or African American	2 (0.3)	5 (0.9)	3 (0.5)
Native Hawaiian or Pacific Islander	1 (0.2)	0	1 (0.2)
Other	5 (0.9)	4 (0.7)	1 (0.2)
Unknown or not reported	48 (8.2)	46 (8.0)	59 (10.5)
Body-mass index [‡]	25.5±5.4	25.4±5.1	25.1±4.9
Most common causes of bronchiectasis — no. (%) [§]			
Idiopathic or other	331 (56.8)	354 (61.6)	321 (57.0)
Injury: pneumonia or childhood infection	173 (29.7)	156 (27.1)	174 (30.9)
Cilia abnormalities: primary ciliary dyskinesia	47 (8.1)	38 (6.6)	33 (5.9)
Long-term use of antibiotics — no. (%)	146 (25.0)	154 (26.8)	133 (23.6)
Macrolides	110 (18.9)	114 (19.8)	105 (18.7)
Inhaled antibiotics	41 (7.0)	40 (7.0)	36 (6.4)

Yöntemler

- Hastaların %35 i *P. aeruginosa* pozitif balgam örneklerine sahip
- %29 u son 12 ayda en az üç alevlenme yaşamış
- %15 inde KOAH, %18 inde ise astım öyküsü
- Adölesan hastalar ;
 - 10 mg grubunda 17
 - 25 mg grubunda 16
 - Plasebo grubunda 8 birey

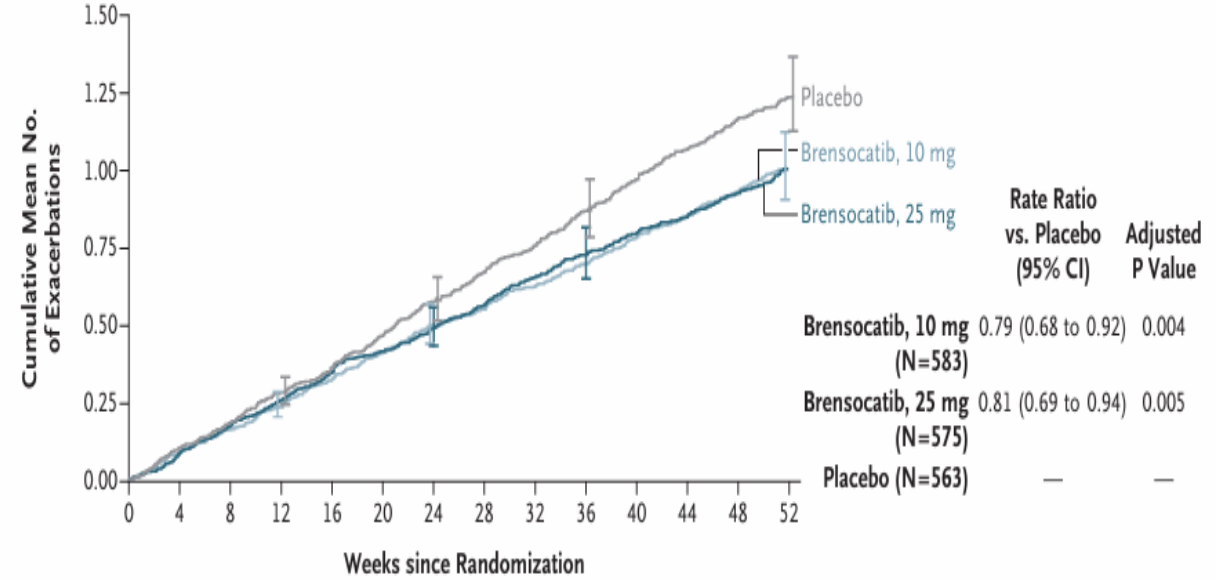
Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline (Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Brensocatib, 10 mg (N=583)	Brensocatib, 25 mg (N=575)	Placebo (N=563)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> —positive sputum sample — no. (%)	203 (34.8)	205 (35.7)	199 (35.3)
Exacerbations in previous 12 mo — no. (%)			
2	411 (70.5)	412 (71.7)	396 (70.3)
≥3	172 (29.5)	163 (28.3)	167 (29.7)
Bronchiectasis Severity Index score — points	7.1±3.5	7.1±3.6	7.1±3.6
Hospitalized for exacerbation in previous 24 mo — no. (%)	146 (25.0)	133 (23.1)	142 (25.2)
Postbronchodilator FEV ₁ — % of predicted value**	74.3±23.4	74.3±24.6	71.9±22.2
Blood eosinophil count — no. (%)			
<300 cells/mm ³	465 (79.8)	461 (80.2)	452 (80.3)
≥300 cells/mm ³	115 (19.7)	111 (19.3)	106 (18.8)
Missing data	3 (0.5)	3 (0.5)	5 (0.9)
History of COPD — no. (%)	77 (13.2)	83 (14.4)	102 (18.1)
History of asthma — no. (%)	101 (17.3)	109 (19.0)	111 (19.7)
Age			
Mean — yr	59.8±15.9	60.6±15.8	60.0±15.4
Distribution — no. (%)			
≥75 yr	83 (14.2)	84 (14.6)	93 (16.5)
18 to 74 yr	483 (82.8)	475 (82.6)	462 (82.1)
<18 yr	17 (2.9)	16 (2.8)	8 (1.4)

Bulgular

- Birincil Sonlanım Noktası
- Ortalama yıllık alevlenme sayısı;
 - 10 mg grubunda 1.02 (P = 0.004)
 - 25 mg grubunda 1.04 (P = 0.005)
 - plasebo grubunda 1.29

A Exacerbations over the 52-Wk Treatment Period



No. at Risk

Brensocatib, 10 mg	583	582	582	576	570	565	564	555	546	540	533	529	522	516
Brensocatib, 25 mg	575	572	568	566	563	552	550	543	540	537	528	523	520	515
Placebo	563	562	556	551	547	544	539	534	529	522	519	509	507	499

Table 2. Primary and Secondary End Points (Intention-to-Treat Population).*

End Point	Brensocatib, 10 mg (N=583)	Brensocatib, 25 mg (N=575)	Placebo (N=563)
Primary end point			
Annualized rate of pulmonary exacerbations — no. of events/yr (95% CI)	1.02 (0.91 to 1.13)	1.04 (0.93 to 1.16)	1.29 (1.16 to 1.43)
Rate ratio (95% CI)	0.79 (0.68 to 0.92)	0.81 (0.69 to 0.94)	—
Adjusted P value	0.004	0.005	—

Bulgular

İkincil Sonlanım Noktaları

- İlk alevlenmeye kadar geçen süre plaseboya kıyasla ;
 - 10 mg dozunda %19
 - 25 mg dozunda %17 azalmış

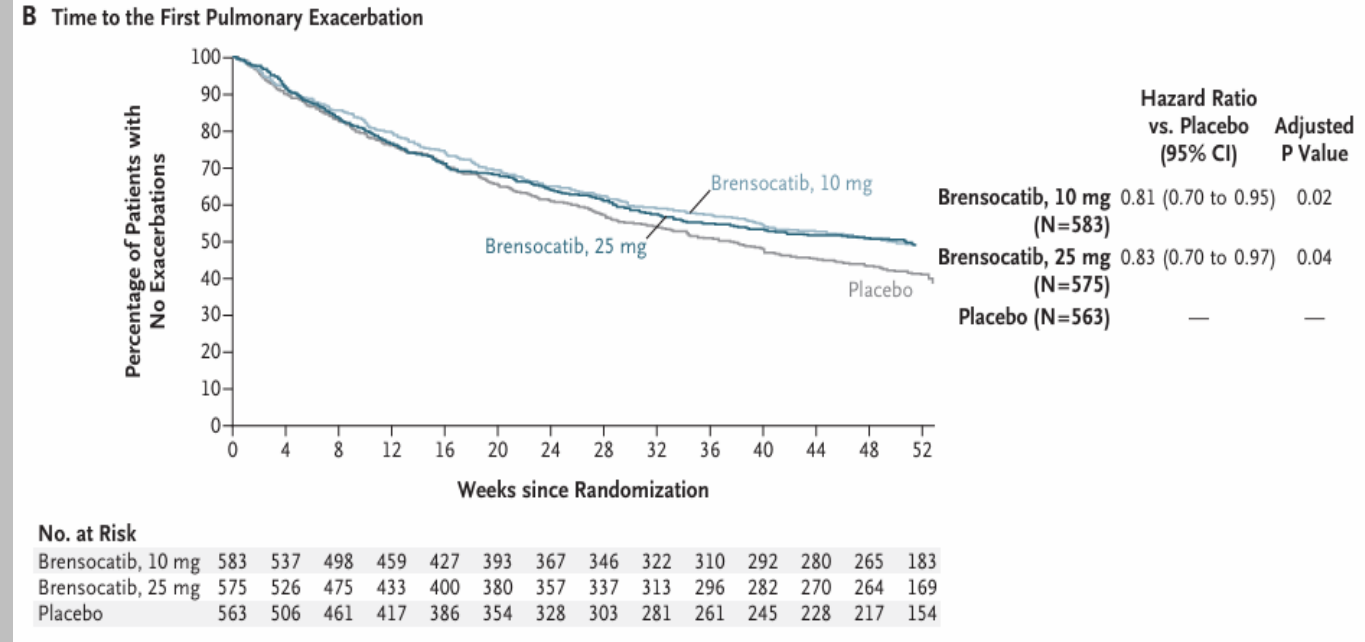


Table 2. Primary and Secondary End Points (Intention-to-Treat Population).*

End Point	Brensocatib, 10 mg (N = 583)	Brensocatib, 25 mg (N = 575)	Placebo (N = 563)
Secondary end points			
Hazard ratio for the time to the first exacerbation during the treatment period (95% CI)	0.81 (0.70 to 0.95)	0.83 (0.70 to 0.97)	—
Adjusted P value	0.02	0.04	—

Bulgular

İkincil Sonlanım Noktaları

- 52. haftaya kadar alevlenme yaşamayan hastaların oranı;
 - 10 mg ve 25 mg grubunda %48
 - Plasebo grubunda %40

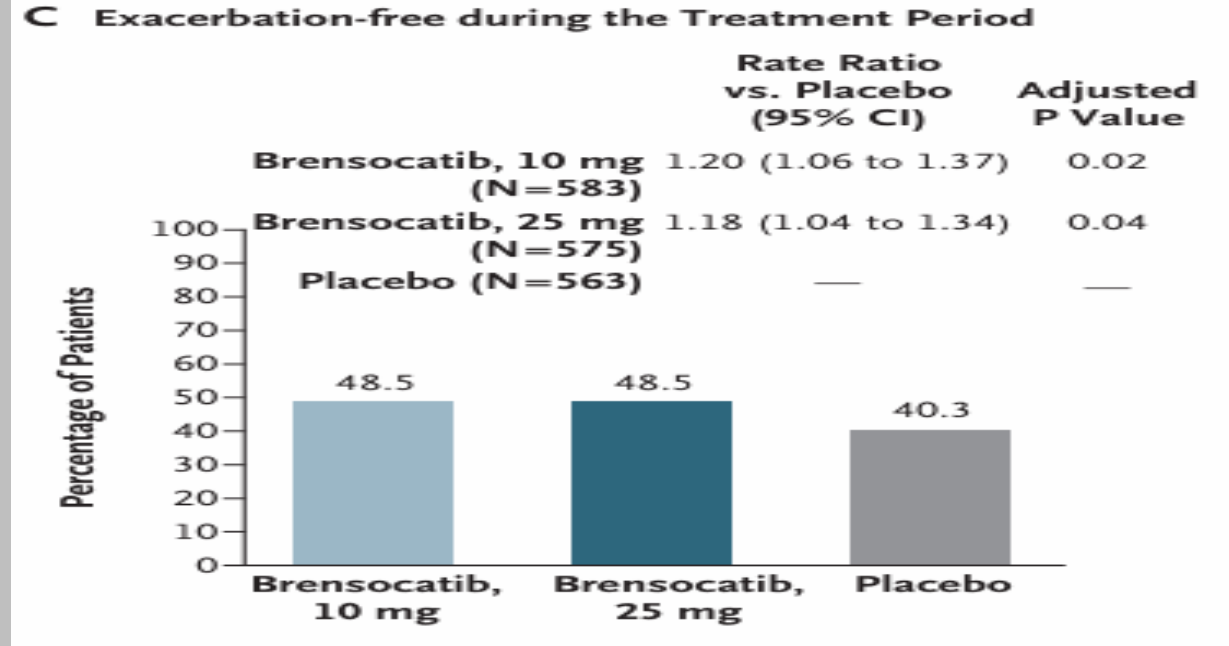


Table 2. Primary and Secondary End Points (Intention-to-Treat Population).*

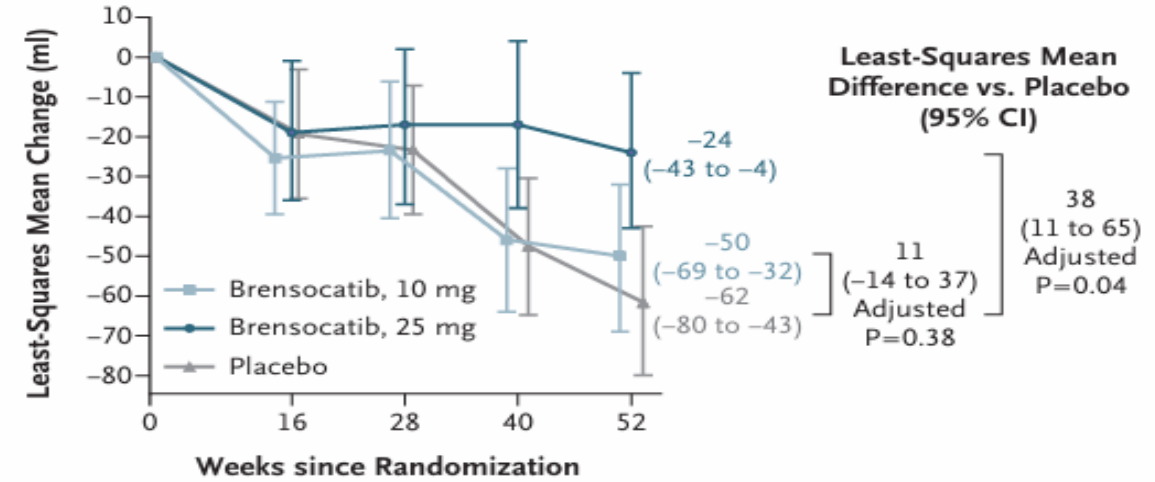
End Point	Brensocatib, 10 mg (N=583)	Brensocatib, 25 mg (N=575)	Placebo (N=563)
Exacerbation-free during the treatment period — no. (%)†	283 (48.5)	279 (48.5)	227 (40.3)
Rate ratio for remaining exacerbation-free at week 52 (95% CI)‡	1.20 (1.06 to 1.37)	1.18 (1.04 to 1.34)	—
Adjusted P value§	0.02	0.04	—

Bulgular

İkincil Sonlanım Noktaları

- 52. hafta sonunda bronkodilatör sonrası FEV₁ ortalama ;
 - 10 mg grubunda 50 ml
 - 25 mg grubunda 24 ml
 - Plasebo grubunda 62 ml azalmış

D Change in Postbronchodilator FEV₁ from Baseline



No. with Data

Brensocatib, 10 mg	579	545	529	513	475
Brensocatib, 25 mg	571	529	523	494	487
Placebo	563	522	513	494	468

Table 2. Primary and Secondary End Points (Intention-to-Treat Population).*

End Point	Brensocatib, 10 mg (N=583)	Brensocatib, 25 mg (N=575)	Placebo (N=563)
Postbronchodilator FEV ₁			
LS mean change from baseline to wk 52 — ml	-50±9	-24±10	-62±9
LS mean difference vs. placebo (95% CI) — ml	11 (-14 to 37)	38 (11 to 65)	—
Adjusted P value	0.38	0.04	—

Bulgular

İkincil Sonlanım Noktaları

- Yıllık şiddetli alevlenme oranı ;
 - 10 mg ve 25 mg grubunda 0.14
 - Plasebo grubunda 0.19 olarak bulunmuş

Table 2. Primary and Secondary End Points (Intention-to-Treat Population).*

End Point	Brensocatib, 10 mg (N = 583)	Brensocatib, 25 mg (N = 575)	Placebo (N = 563)
Annualized rate of severe exacerbations (95% CI) — no. of events/yr	0.14 (0.10 to 0.18)	0.14 (0.11 to 0.18)	0.19 (0.14 to 0.24)
Rate ratio (95% CI)	0.74 (0.51 to 1.09)	0.74 (0.52 to 1.06)	—
Adjusted P value	NA	0.21	—

Bulgular

Alt grup Analizler

- Alt grup analizle alevlenme oranı brensocatib dozu popülasyondaki benzer bulunmuş.

BSI skoru

Bronşektazi BT skoru

Post BD sonrası FEV1

Sınıflandırma Bölgesi

Coğrafi bölge

Eozinofil sayısı

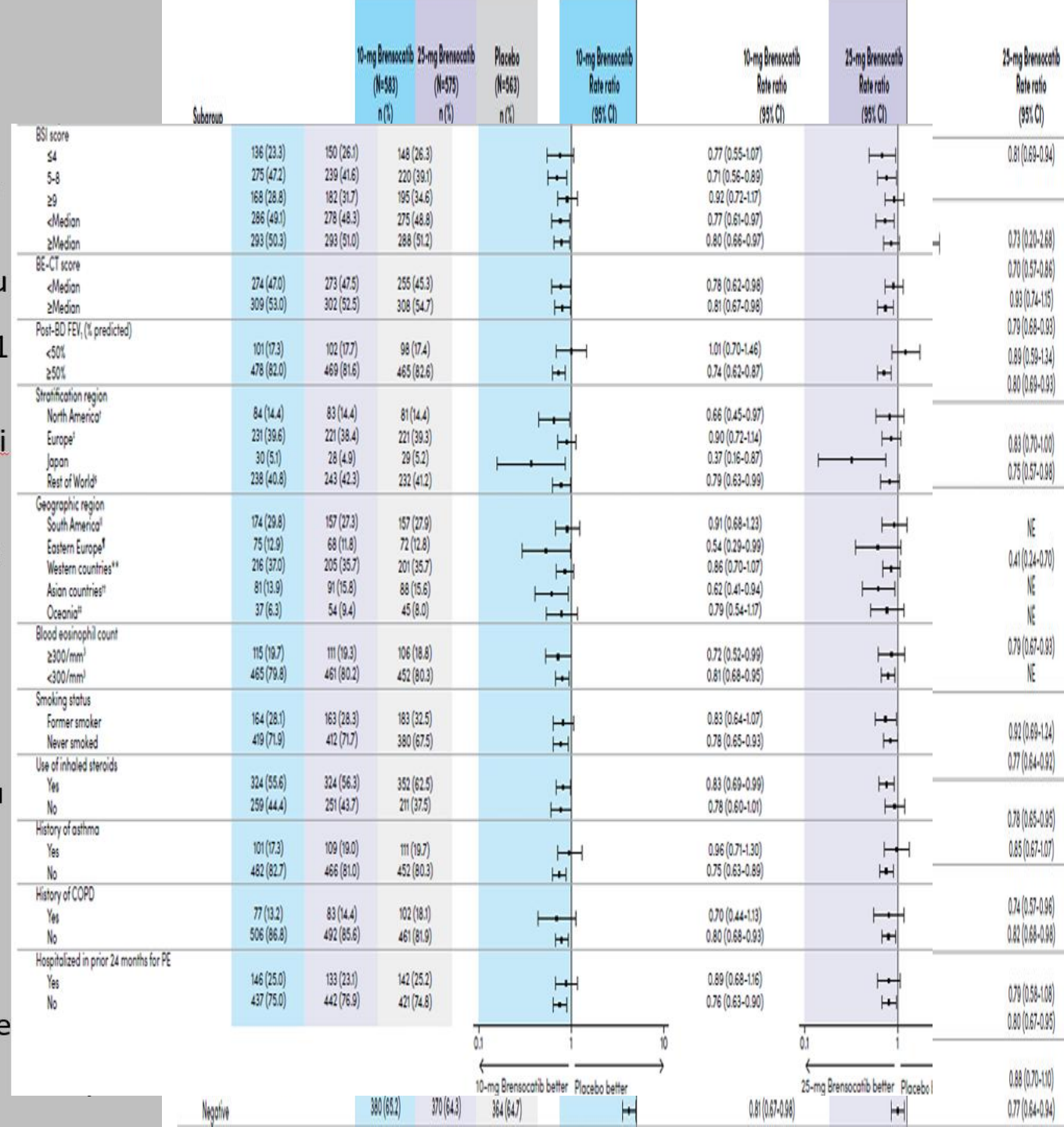
Sigara

IKS kullanımı

Astım

KOAH

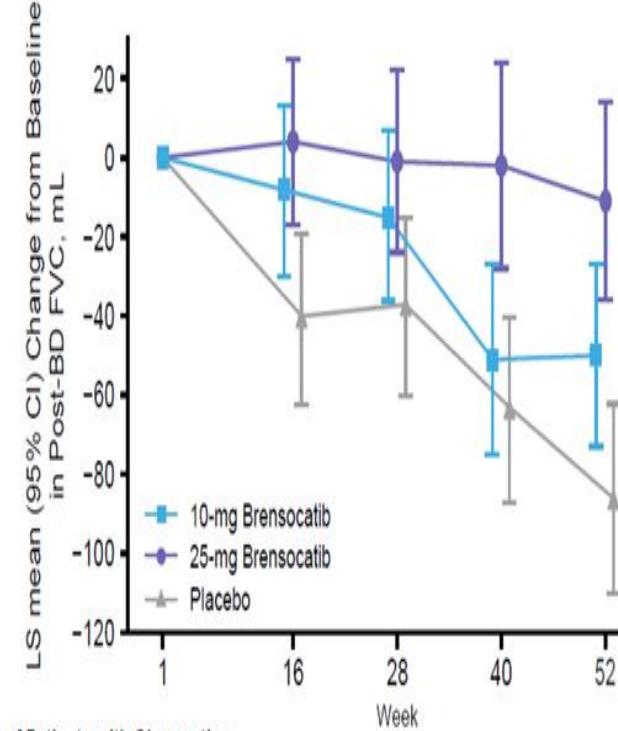
Son 24 ayda pulmoner alevlenme nedenli hastane yatışı



Bulgular

Alt grup Analizleri

- 52. hafta sonunda FVC düşüşü 10 mg ve 25 mg dozunda plaseboya göre anlamlı olarak azalmış.



No. of Patients with Observation

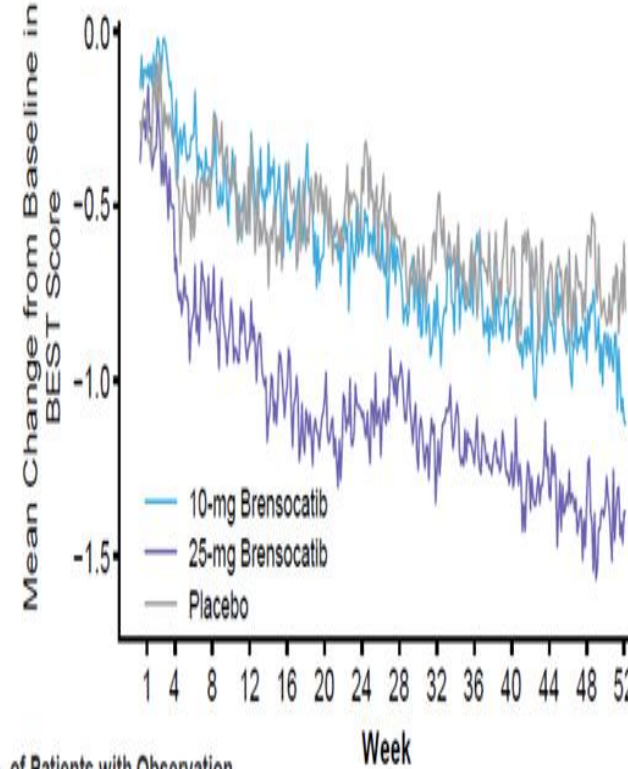
10-mg Brensocatib	579	545	529	513	475
25-mg Brensocatib	571	529	523	494	487
Placebo	563	522	513	494	468

	10-mg Brensocatib (n=564)	25-mg Brensocatib (n=551)	Placebo (n=539)
LS mean change from baseline in post-BD FVC at week 52 (SE)	-51 mL (12)	-12 mL (13)	-87 mL (12)
LS mean difference vs. placebo in post-BD FVC (95% CI)	36 mL (3, 69)	75 mL (40, 110)	-

Bulgular

Alt grup Analizleri

- ‘Bronşektazi Alevlenme ve Semptomlar’ anketi 25 mg dozunda anlamlı olarak düşük bulunmuş.



	10-mg Brensocatib (n=558)	25-mg Brensocatib (n=556)	Placebo (n=549)
LS mean change from baseline in 52-week average daily BEST score (SE)	-0.594 (0.0805)	-0.999 (0.0917)	-0.426 (0.0914)
LS mean difference vs. placebo in BEST score (95% CI)	-0.168 (-0.407, 0.072)	-0.572 (-0.828, -0.316)	-

No. of Patients with Observation

10-mg Brensocatib	558	553	555	547	544	534	528	520	515	506	504	505	497	488
25-mg Brensocatib	557	552	542	540	534	529	517	520	522	513	507	505	499	494
Placebo	549	549	541	534	527	520	517	508	505	499	493	490	485	477

Bulgular

- Tüm yan etkiler brensocatib ve plasebo grubunda benzer
- Brensocatibin her iki dozunda plaseboya kıyasla daha sık görülen advers olaylar Covid-19, nazofarenjit, öksürük ve baş ağrısı

Table 3. Safety Analyses.*

Event	Brensocatib, 10 mg (N = 582)	Brensocatib, 25 mg (N = 574)	Placebo (N = 563)
	number (percent)		
Any adverse event	452 (77.7)	440 (76.7)	448 (79.6)
Severe adverse event	74 (12.7)	67 (11.7)	90 (16.0)
Adverse event determined by an investigator to be related to brensocatib or placebo	72 (12.4)	85 (14.8)	73 (13.0)
Serious adverse event†	101 (17.4)	97 (16.9)	108 (19.2)
Serious adverse event determined by an investigator to be related to brensocatib or placebo	0	1 (0.2)	0
Adverse event resulting in death‡	3 (0.5)	4 (0.7)	7 (1.2)
Adverse event leading to discontinuation of brensocatib or placebo	25 (4.3)	22 (3.8)	23 (4.1)
Adverse event leading to trial withdrawal	14 (2.4)	16 (2.8)	16 (2.8)
Most common adverse events§			
Covid-19	92 (15.8)	120 (20.9)	89 (15.8)
Nasopharyngitis	45 (7.7)	36 (6.3)	43 (7.6)
Cough	41 (7.0)	35 (6.1)	36 (6.4)
Headache	39 (6.7)	49 (8.5)	39 (6.9)
Most common serious adverse events¶			
Bronchiectasis	47 (8.1)	48 (8.4)	67 (11.9)
Pneumonia	11 (1.9)	13 (2.3)	16 (2.8)
Any adverse event of special interest**	42 (7.2)	56 (9.8)	53 (9.4)
Hyperkeratosis	8 (1.4)	17 (3.0)	4 (0.7)
Periodontitis or gingivitis	8 (1.4)	12 (2.1)	15 (2.7)
Severe infection	4 (0.7)	7 (1.2)	4 (0.7)
Pneumonia	23 (4.0)	27 (4.7)	33 (5.9)

Bulgular

- Ciddi yan etki;
 - 10 mg grubunda 101 (%17),
 - 25 mg grubunda 97 (%16)
 - Plasebo grubunda 108 hastada (%19) bildirilmiş
- Ölümle sonuçlanan advers olaylar;
 - 10 mg grubunda 3
 - 25 mg grubunda 4
 - plasebo grubunda 7 hastada görülmüş.

Table 3. Safety Analyses.*

Event	Brensocatib, 10 mg (N = 582)	Brensocatib, 25 mg (N = 574)	Placebo (N = 563)
	number (percent)		
Any adverse event	452 (77.7)	440 (76.7)	448 (79.6)
Severe adverse event	74 (12.7)	67 (11.7)	90 (16.0)
Adverse event determined by an investigator to be related to brensocatib or placebo	72 (12.4)	85 (14.8)	73 (13.0)
Serious adverse event†	101 (17.4)	97 (16.9)	108 (19.2)
Serious adverse event determined by an investiga- tor to be related to brensocatib or placebo	0	1 (0.2)	0
Adverse event resulting in death‡	3 (0.5)	4 (0.7)	7 (1.2)
Adverse event leading to discontinuation of brensocatib or placebo	23 (4.3)	22 (3.8)	23 (4.1)
Adverse event leading to trial withdrawal	14 (2.4)	16 (2.8)	16 (2.8)
Most common adverse events§			
Covid-19	92 (15.8)	120 (20.9)	89 (15.8)
Nasopharyngitis	45 (7.7)	36 (6.3)	43 (7.6)
Cough	41 (7.0)	35 (6.1)	36 (6.4)
Headache	39 (6.7)	49 (8.5)	39 (6.9)
Most common serious adverse events¶			
Bronchiectasis	47 (8.1)	48 (8.4)	67 (11.9)
Pneumonia	11 (1.9)	13 (2.3)	16 (2.8)
Any adverse event of special interest**	42 (7.2)	56 (9.8)	53 (9.4)
Hyperkeratosis	8 (1.4)	17 (3.0)	4 (0.7)
Periodontitis or gingivitis	8 (1.4)	12 (2.1)	15 (2.7)
Severe infection	4 (0.7)	7 (1.2)	4 (0.7)
Pneumonia	23 (4.0)	27 (4.7)	33 (5.9)

Bulgular

- Özel öneme sahip advers olaylar her grupta benzermiş
- Özel öneme sahip en yaygın advers olay pnömoni, plasebo grubunda (%5.9) daha sık görülmüş
- Şiddetli enfeksiyon ;
 - 10 mg ve plasebo grubunda 4
 - 25 mg grubunda 7 hastada bildirilmiş

Table 3. Safety Analyses.*

Event	Brensocatib, 10 mg (N = 582)	Brensocatib, 25 mg (N = 574)	Placebo (N = 563)
	number (percent)		
Any adverse event	452 (77.7)	440 (76.7)	448 (79.6)
Severe adverse event	74 (12.7)	67 (11.7)	90 (16.0)
Adverse event determined by an investigator to be related to brensocatib or placebo	72 (12.4)	85 (14.8)	73 (13.0)
Serious adverse event†	101 (17.4)	97 (16.9)	108 (19.2)
Serious adverse event determined by an investigator to be related to brensocatib or placebo	0	1 (0.2)	0
Adverse event resulting in death‡	3 (0.5)	4 (0.7)	7 (1.2)
Adverse event leading to discontinuation of brensocatib or placebo	25 (4.3)	22 (3.8)	23 (4.1)
Adverse event leading to trial withdrawal	14 (2.4)	16 (2.8)	16 (2.8)
Most common adverse events§			
Covid-19	92 (15.8)	120 (20.9)	89 (15.8)
Nasopharyngitis	45 (7.7)	36 (6.3)	43 (7.6)
Cough	41 (7.0)	35 (6.1)	36 (6.4)
Headache	39 (6.7)	49 (8.5)	39 (6.9)
Most common serious adverse events¶			
Bronchiectasis	47 (8.1)	48 (8.4)	67 (11.9)
Pneumonia	11 (1.9)	13 (2.3)	16 (2.8)
Any adverse event of special interest**	42 (7.2)	56 (9.8)	53 (9.4)
Hyperkeratosis	8 (1.4)	17 (3.0)	4 (0.7)
Periodontitis or gingivitis	8 (1.4)	12 (2.1)	15 (2.7)
Severe infection	4 (0.7)	7 (1.2)	4 (0.7)
Pneumonia	23 (4.0)	27 (4.7)	33 (5.9)

Bulgular

- Hiperkeratoz
 - 10 mg grubunda 8 (%1)
 - 25 mg grubunda 17 (%3)
 - Plasebo grubunda 4 hastada (%0.7) görülmüş
- 25 mg grubunda 1 hiperkeratoz vakası tedavi kesilmesine yol açmış. Diğerleri hafif-orta şiddette görülmüş

Table 3. Safety Analyses.*

Event	Brensocatib, 10 mg (N = 582)	Brensocatib, 25 mg (N = 574)	Placebo (N = 563)
	number (percent)		
Any adverse event	452 (77.7)	440 (76.7)	448 (79.6)
Severe adverse event	74 (12.7)	67 (11.7)	90 (16.0)
Adverse event determined by an investigator to be related to brensocatib or placebo	72 (12.4)	85 (14.8)	73 (13.0)
Serious adverse event†	101 (17.4)	97 (16.9)	108 (19.2)
Serious adverse event determined by an investigator to be related to brensocatib or placebo	0	1 (0.2)	0
Adverse event resulting in death‡	3 (0.5)	4 (0.7)	7 (1.2)
Adverse event leading to discontinuation of brensocatib or placebo	25 (4.3)	22 (3.8)	23 (4.1)
Adverse event leading to trial withdrawal	14 (2.4)	16 (2.8)	16 (2.8)
Most common adverse events§			
Covid-19	92 (15.8)	120 (20.9)	89 (15.8)
Nasopharyngitis	45 (7.7)	36 (6.3)	43 (7.6)
Cough	41 (7.0)	35 (6.1)	36 (6.4)
Headache	39 (6.7)	49 (8.5)	39 (6.9)
Most common serious adverse events¶			
Bronchiectasis	47 (8.1)	48 (8.4)	67 (11.9)
Pneumonia	11 (1.9)	13 (2.3)	16 (2.8)
Any adverse event of special interest**	42 (7.2)	56 (9.8)	53 (9.4)
Hyperkeratosis	8 (1.4)	17 (3.0)	4 (0.7)
Periodontitis or gingivitis	8 (1.4)	12 (2.1)	15 (2.7)
Severe infection	4 (0.7)	7 (1.2)	4 (0.7)
Pneumonia	23 (4.0)	27 (4.7)	33 (5.9)

Tartışma

- Bu çalışmada brensocatib, plaseboya göre yıllık alevlenme oranını anlamlı şekilde düşürmüş ve bu etkinin alt gruplarda da tutarlı olduğu gözlenmiştir.
- 10 mg ve 25 mg brensocatib dozlarında ilk alevlenmeye kadar geçen süre daha uzun ve alevlenme yaşamayan hasta yüzdesi plaseboya kıyasla daha yüksek görülmüştür.

Tartışma

- 25 mg brensocatib dozunda 52 hafta boyunca FEV1 düşüşü anlamlı derecede yavaş görülmüş. Bu etki 10 mg dozunda gözlenmemiştir.
- Bu sonuçlar, brensocatib ile DPP-1'i inhibe etmenin dolayısıyla nötrofilik inflamasyonu hedeflemenin bronşektazili hastalarda anlamlı sonuç verdiğini göstermiştir.

Tartışma

- Bronşektazi ilerleyici bir hastalıktır ve sık alevlenmeler, akciğer fonksiyonunun düşmesi, yaşam kalitesinin kötüleşmesi ve erken ölümlere neden olmaktadır.
- Akciğer fonksiyonlarında düşüş , artan morbidite ve mortalite ile güçlü ilişkilidir. Şimdiye kadar herhangi bir tedavinin akciğer fonksiyonundaki düşüşü yavaşlattığı gösterilmemiştir

Tartışma

- Bu çalışmada, brensocatib alevlenme yükü üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermiştir.
- 25 mg'lık doz akciğer fonksiyonundaki düşüşü yavaşlatmıştır. Bu etki mukus özelliklerinin iyileşmesi ve hava yolu inflamasyonunun azalması ile ilişkilendirilmiş.

Tartışma

- Brensocatib ve plasebonun kesilmesine yol açan advers olaylar gruplar arasında benzer görülmüştür.
- Brensocatib grubunda bakteriyel enfeksiyonların görülme sıklığında artış gözlemlenmemiştir.
- Hiperkeratozis görülme sıklığı yüksek doz brensocatib ile daha yüksek izlenmiş. Vakalar nadir ve geneli hafif şiddette görülmüş.
- Brensocatibin kesilmesine yol açan bir vaka da dahil tüm vakalar düzelmiş.

Tartışma

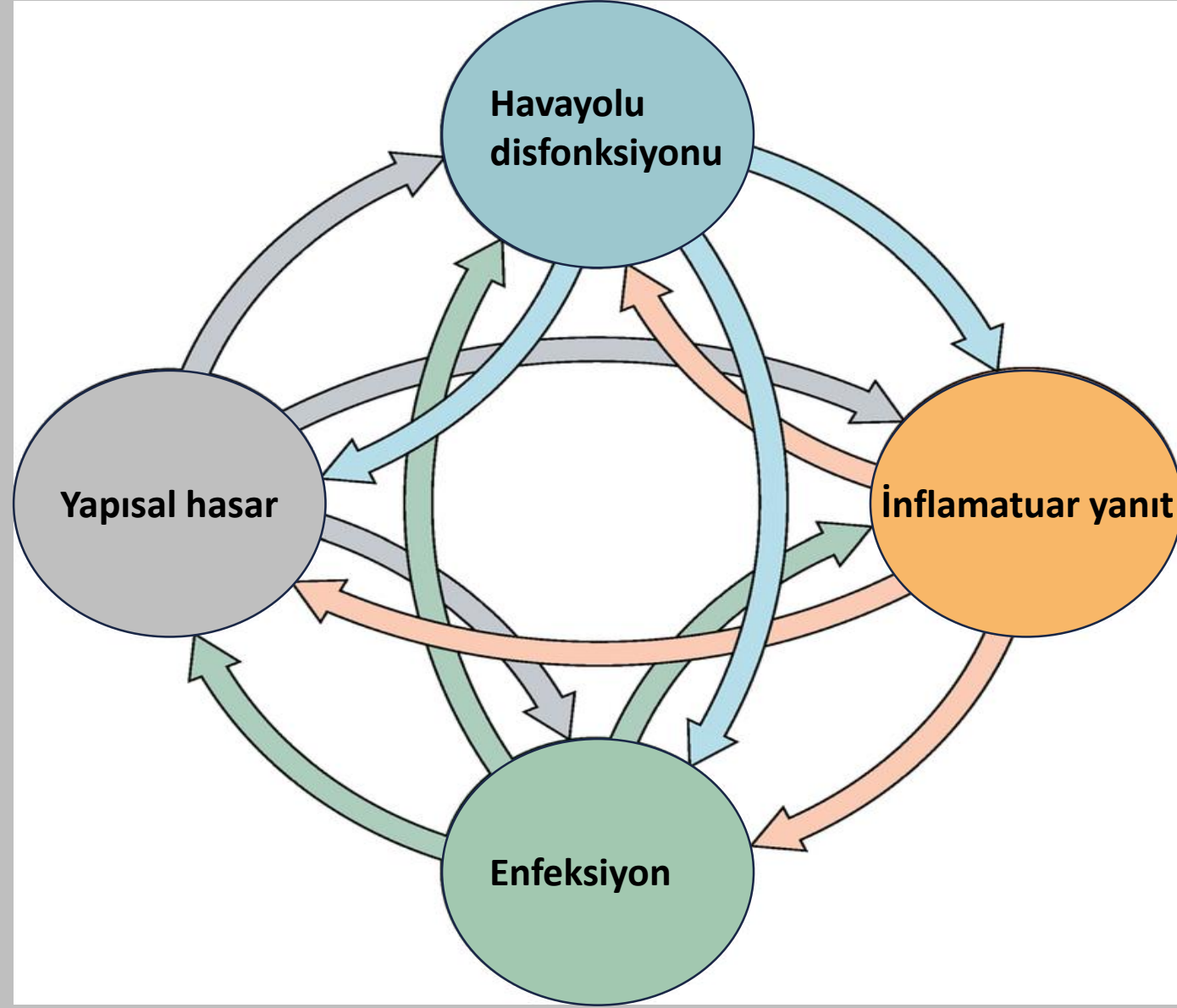
- ASPEN çalışması Covid-19 pandemisinin zirve döneminde ve sonrasında gerçekleştirilmiş
- Pandemi sırasında kliniğe başvuran hastalar hastaneye gitme riskini göze alacak kadar ciddi vakalar olduğu düşünülmüş
- Ancak plasebo grubundaki yıllık alevlenme oranı pandemi öncesinde tamamlanan WILLOW çalışmasındaki plasebo grubuna benzer bulunmuş

Kısıtlılıklar

- Adölesan hastalarla genel popölasyon arasında sonuçlar benzer görölmüş ancak adölesan popölasyon büyüklüğü sınırlı kaldığı belirtilmiş
- Çalışma genel popölasyonda tedavi farklılıklarını tespit etmeye yeterli olduğu, alt gruplar hakkında kesin sonuçlar çıkarmak için yeterli büyüklükte tasarlanmadığı belirtilmiş

Sonuç

- Bronşektazi patofizyolojisi ‘Kısır Girdap modeli’ denen her basamakta birbirini etkileyen süreçlerden oluşur.
- Bu süreçlere müdahale ederek döngüyü durdurmak için enfeksiyon tedavisine yoğunlaşılmıştır
- Bu çalışmada anti inflammatuar tedavinin de ne kadar önemli olduğu gösterilmiştir.



Sonuç

- ASPEN çalışmasında, brensocatib tedavisi plaseboya kıyasla yıllık alevlenme oranını düşürmüştü ve akciğer fonksiyonundaki düşüş 25 mg brensocatib dozunda daha az olduğu gösterilmiş



Kanla, irfanla kurduk biz bu Cumhuriyeti. Cehennemler kudursa, ölmez nigâhbaniyız.

