

Efzofitimod for the Treatment of Pulmonary Sarcoidosis



Daniel A. Culver, DO; Shambhu Aryal, MD; Joseph Barney, MD; Connie C. W. Hsia, MD; W. Ennis James, MD; Lisa A. Maier, MD; Lucian T. Marts, MD; Ogugua Ndili Obi, MD, MPH; Peter H. S. Sporn, MD; Nadera J. Sweiss, MD; Sanjay Shukla, MD; Nelson Kinnersley, PhD; Gennyne Walker, PhD; and Robert Baughman, MD



PULMONER SARKOİDOZUN TEDAVİSİNDE EFZOİTİMÖD

Hazırlayan: Araş. Gör. Umut Balta
Moderatör: Doç. Dr. Ezgi Demirdöğen
04.12.2025

SUNUM PLANI

1. Giriş
2. Çalışma Tasarımı ve İşleyiş
3. Yöntem
4. İstatistiksel Analiz
5. Sonuçlar
6. Tartışma

GİRİŞ

- Sarkoidoz, en sık akciğerleri etkileyen, multisistemik, granülomatöz bir hastalıktır.
- Hastalar genellikle nefes darlığı ve öksürük gibi organa özgü semptomlar gösterir ancak yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir dizi başka kısıtlayıcı, nonspesifik semptom (örn. yorgunluk) da gösterirler.

GİRİŞ

Pulmoner sarkoidozlu hastalar için tedavinin amacı:

- Ölüm veya kalıcı hasar riskini azaltmak,
- Hastanın yaşam kalitesini iyileştirmek,
- Sekonder olarak pulmoner fibroz ve geri dönüşümsüz akciğer fonksiyon kaybına yol açabilecek inflamasyonu kontrol altına almaktır.

GİRİŞ

- Standart tedavi inflamasyonu baskılayan oral kortikosteroidleri içerir.
- Kortikosteroid tedavisinin hastalığı stabilize ettiği veya iyileştirdiği gösterilmiş olsa da uzun süreli kortikosteroid kullanımı; kilo alımı, insülin direnci gelişimi, enfeksiyon riski ve yaşam kalitesinin bozulması gibi önemli yan etkilerle ilişkilidir.

GİRİŞ

- İmmünosupresif ve sitotoksik ajanlar (örneğin, metotreksat) gibi alternatifler kullanılabilir ancak bu tedavilerin önemli yan etkileri ve toksisiteleri de vardır.
- Bu nedenle, daha az yan etki ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkisi olan pulmoner sarkoidoz için yeni ve etkili tedaviler bulma ihtiyacı vardır.

GİRİŞ

- Efzofitimod (ATYR1923), nöropilin 2 reseptör proteinine bağlanan immünmodölatör domaini kodlayan histidil-tRNA sentetazının bir ek varyantından oluşan yeni bir biyolojik immünmodölatördür.
- Nöropilin 2, pulmoner sarkoidoz hastalarının akciğerlerinde inflamasyon ve granülom oluşumundan sorumlu olan aktive olmuş bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde artan pleiotropik bir reseptördür.
- Efzofitimod ilacının Faz 3 çalışmaları devam etmektedir.

GİRİŞ

- Preklinik çalışmalar, efzofitimodun immün yanıtı düzenlediğini ve pulmoner fibrozisi ve inflamasyonu önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.
- Böylelikle, efzofitimod bağışıklık sistemini terapötik olarak kontrol edebilir veya dengeleyebilir.

GİRİŞ

- Sağlıklı gönüllülerde, tek doz efzofitimod (0,03-5 mg/kg) iyi tolere edilir ve önemli bir güvenlik sorunu yoktur.
- Efzofitimod farmakokinetiği, 0,03 ile 5,0 mg/kg aralığında doza orantılıdır ve ortalama yarı ömrü 167 ila 242 saat (7-10 gün) arasında değişir, bu da 4 haftada bir doz uygulanmasını destekler.

GİRİŞ

- Bu çalışmada, pulmoner sarkoidozlu hastalarda efzofitimod'un ilk araştırmasından elde edilen birincil klinik verileri sunulmuş.
- Bu veriler, bu hasta popülasyonunda güvenliği, tolere edilebilirliği ve ön etkinliği değerlendirmek için tasarlanmış.

ÇALIŞMA TASARIMI VE İŞLEYİŞİ

Hastalar:

- 18 ile 75 yaşları arasında.
- 1999 Amerikan Toraks Derneği standartlarına göre 6 ay önce pulmoner sarkoidoz tanısı almış.
- Parankimal tutulumu mevcut.

YÖNTEM

Dahil Etme Kriterleri:

1. Bilgilendirilmiş onam sırasında ≥ 18 ile ≤ 75 yaş arası erkek veya kadın hastalar
2. Akciğer sarkoidoz tanısı ≥ 6 ay
3. mMRC en az I ve FVC ≥ 50 olacak şekilde semptomatik ve/veya aktif pulmoner sarkoidoz olması.

YÖNTEM

4.Vücut ağırlığı ≥ 45 kg ve < 160 kg.

5. 1. Günden önceki ≥ 4 hafta boyunca 10–25 mg/gün oral prednizon (veya eşdeğer oral kortikosteroid; örn. metilprednizolon) ile sabit dozda tedavi alıyor olmalı.

YÖNTEM

Dışlama Kriterleri:

1. Löfgren sendromu ile uyumlu mevcut hastalık tablosu (yani eritema nodozum, akciğer grafisinde bilateral hiler lenfadenopati ve eklem ağrısı üçlüsünün varlığı).
2. Terapötik proteinlere karşı ciddi alerjik veya anafilaktik reaksiyon öyküsü ya da ATYRI923'e veya yardımcı maddelerine (L-histidin, sodyum klorür, sükroz, L-metiyonin ve polisorbat-20) bilinen duyarlılık.

YÖNTEM

3. 1. Günden önceki 4 ay içinde biyolojik immünomodülatörlerle (örn. TNF- α inhibitörleri: infliksimab, adalimumab) tedavi görmüş olmak.
4. Klinik olarak anlamlı kardiyovasküler, hepatik, renal, hematolojik, metabolik veya gastrointestinal hastalık bulunması

YÖNTEM

5. Vazodilatör tedavi gerektiren klinik olarak anlamlı pulmoner hipertansiyon.

6. Tüberküloz öyküsü veya Tarama döneminden önceki 1 yıl içinde aktif sistemik tüberküloz dışı fungal veya mikobakteriyel enfeksiyon kanıtı.

7. Sarkoidozun klinik olarak anlamlı kardiyak, nörolojik, gastrointestinal ve/veya renal tutulum öyküsü.

YÖNTEM

8. Son 5 yıl içinde aktif malignite veya malignite öyküsü (eksizyon yapılmış bazal hücreli karsinom, deri skuamöz hücreli karsinom ya da etkin şekilde yönetilmiş servikal karsinom hariç).

9. 1. Günden önceki 3 ay içinde büyük cerrahi geçirmiş olmak veya çalışma süresince cerrahi girişim planlanması.

10. 1. Günden önceki 3 ay içinde hastaneye yatış gerektiren bir durum ya da çalışma süresince böyle bir gerekliliğin olması beklenen herhangi bir durum.

YÖNTEM

11. Başka bir klinik çalışmaya katılım: Araştırma ürününün küçük molekül olması durumunda son 3 ay içinde, biyolojik ürün olması durumunda son 6 ay içinde veya ilgili ajanın biliniyorsa 5 yarılanma ömrü içinde (hangisi daha uzunsa).

12. Hepatit B, hepatit C veya HIV için pozitif tarama testi veya bu enfeksiyonlara ilişkin öykü.

13. Aktif tütün/nikotin kullanımı (günde >20 sigara veya eşdeğeri e-sigara tüketimi).

YÖNTEM

14. Aktif madde (uyuşturucu veya alkol) kullanımı veya tarama döneminden önceki 12 ay içinde madde kullanım öyküsü.

15. Tarama dönemindeki fizik muayene, vital bulgular, EKG veya klinik laboratuvar sonuçlarında araştırmacı ve medikal monitör tarafından hastanın çalışmaya katılımını engelleyecek nitelikte olduğu değerlendirilen klinik olarak anlamlı anormallikler.

YÖNTEM

16. 1.Günden önceki 8 hafta içinde canlı aşılama yapılmış olması veya çalışma süresince canlı aşı uygulanmasının planlanması.

17. Tarama döneminde Jo-I antikor düzeyinin >7 U/mL olması veya Jo-I antikor pozitifliği öyküsü.

18. İlk ilaç uygulamasından önceki 5 gün içinde klinik olarak anlamlı ve/veya akut hastalık varlığı.

YÖNTEM

- Bu çalışma, üç ardışık doz kohortu içeren, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, artan çoklu doz tasarımına sahip olup her kohortta 2:1 oranında (efzofitimod: plasebo) randomizasyon uygulanmış.
- Planlanan çalışma örneklem büyüklüğü 37 hasta.
- Güvenlik ve etkinlik değerlendirmelerinde, üç kohortun her birindeki plasebo alan hastalar birleştirilerek analiz edilmiş.

YÖNTEM

- Tedavi dönemi, çalışma ilacının (efzofitimod veya plasebo) toplam 20 hafta boyunca 4 haftada bir olmak üzere altı kez IV yolla uygulanmasından oluşmakta (Gün 1 ve 4., 8., 12., 16. ve 20. haftalar).
- Son çalışma değerlendirmeleri 24. haftada yapılmış
- Güvenlik ve tolere edilebilirlik değerlendirmeleri; tedaviyle ilişkili ortaya çıkan advers olayların, fizik muayenelerin, yaşam belirtilerinin ve vücut ısısının, EKG'lerin, pulse oksimetresinin, vücut ağırlığının, immünojenisitenin ve klinik laboratuvar testlerinin incelenmesini içermekte.

YÖNTEM

- Çalışma süresi boyunca günlük kortikosteroid dozunun değerlendirilmesi ile 24. haftaya kadar hedeflenen azaltılmış prednizon dozu olan 5 mg/gün (veya eşdeğeri) seviyesine ulaşan hasta sayısı da kaydedilmiştir.
- FVC ve DLCO dahil olmak üzere pulmoner fonksiyon testleri gerçekleştirilmiştir.
- Hasta tarafından bildirilen yaşam kalitesi (QOL), Sarkoidoz Değerlendirme Ölçeği (SAT), King's Sarkoidoz Anketi (KSQ), Leicester Öksürük Anketi, Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (FAS) ve Geçiş Dispnesi İndeksi ile değerlendirilmiştir.

YÖNTEM

- 15. Günden itibaren, hastalar başlangıç dozu 10–25 mg/gün prednizon (veya eşdeğeri) olan kortikosteroidlerini hedef doz olan 5 mg/gün seviyesine düşürmek üzere taper (azaltma) programına başlamışlar.
- Bu azaltmanın 50. güne kadar tamamlanması planlanmıştır.
- Kortikosteroid dozu, başlangıç dozuna bağlı olarak 1–2 haftada bir azaltılacak şekilde düzenlenmiştir.

YÖNTEM

- Hastalar, 24. haftaya kadar hedef kortikosteroid dozu olan 5 mg/gün (veya eşdeğeri) seviyesinde tutulmuş.
- Sarkoidoz semptomlarında akut kötüleşme gösteren veya taperi tolere edemeyen hastalar daha yüksek kortikosteroid dozları ile kurtarma tedavisi almış. Semptomlar düzeldiğinde dozun azaltılması yeniden denenmiş.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Birincil sonlanım noktası:

- Pulmoner sarkoidozlu hastalarda efzofitimod ile plasebo arasındaki güvenlik ve tolere edilebilirliğin değerlendirilmesi olarak belirlenmiş.

İkincil sonlanım noktaları:

- Steroid azaltımı,
- Akciğer fonksiyonundaki değişiklik ve
- Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeklerinde hastalar tarafından bildirilen sonuçlar (PRO)

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

- Tedaviyle ilişkili ortaya çıkan advers olaylar (TEAE'ler), çalışma ilacının uygulanmasından son çalışmanın 30. gününe kadar meydana gelen herhangi bir AE veya mevcut bir durumun kötüleşmesi olarak tanımlanmış.
- Advers olaylar, bilgilendirilmiş onam tarihinden itibaren kaydedilmiş ve şiddeti derecelendirilmiş.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

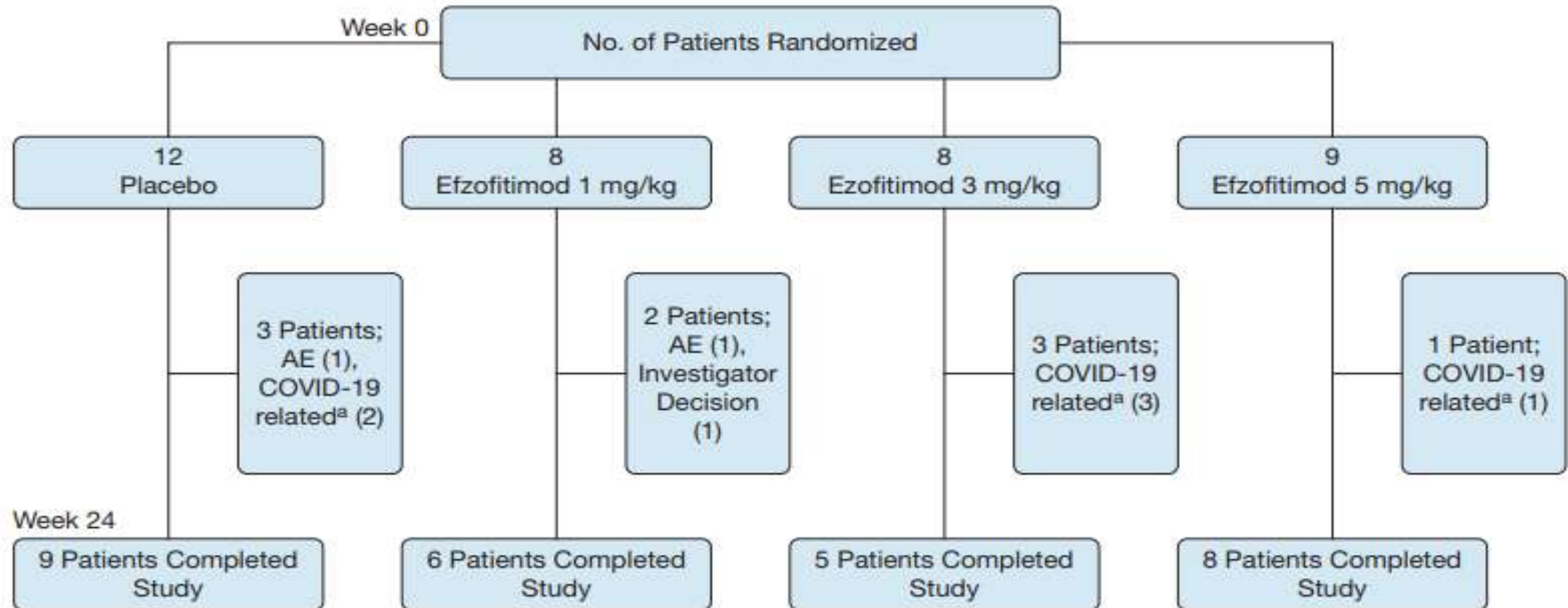
- TEAE'ler, ortaya çıkma sıklığı, olayı yaşayan hasta sayısı, çalışma ilacı ile ilişkisi, şiddeti ve ciddiyeti açısından özetlenmiş.
- Hastalar, çalışma ilacı infüzyonları sırasında yakından izlenmiş ve çalışma ilacının uygulanması sırasında veya uygulamayı takip eden 24 saat içinde meydana gelen herhangi bir advers etki, infüzyon ilişkili reaksiyon (IRR) olarak kaydedilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

- Başlangıçtan 24. haftaya kadar hasta tarafından raporlanan sonuç (PRO) skorlarındaki değişim aşağıdaki şekilde değerlendirilmiş:
- 1. **SAT (Sarkoidoz Değerlendirme Ölçeği):** Sarkoidoza özgü, hastanın hastalık etkisi ve tedaviye yanıtını bildirdiği anket.
- 2. **KSQ (King's Sarkoidoz Anketi):** Genel sağlık ve akciğer ile ilgili 29 maddelik anket (aralık 1–100; yüksek skor daha iyi sağlık anlamına gelir).
- 3. **Leicester Öksürük Anketi:** Kronik öksürük ile ilgili 19 maddelik yaşam kalitesi ölçümü (aralık 3–21; yüksek skor daha iyi yaşam kalitesi anlamına gelir).
- 4. **FAS (Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği):** Yorgunluk ile ilgili 10 soru (aralık 10–50; skor ≥ 22 anlamlı yorgunluğu temsil eder).
- 5. **Bilgisayar Destekli Başlangıç ve Geçiş Dispne İndeksleri:** Başlangıçta ve sonraki ziyaretlerde dispnenin şiddetindeki değişikliklerin derecelendirilmesi (aralık 0–12; skor düştükçe dispne şiddeti artar).

SONUÇLAR

Başlangıç Özellikleri ve Hasta Dağılımı:



SONUÇLAR

TABLE 1] Baseline Demographics, Disease Characteristics, and Corticosteroid and Immunomodulator Use (Modified Intention-to-Treat Population^a)

Variable	Placebo (n = 12)	Efzevitimod			All (n = 37)
		1 mg/kg (n = 8)	3 mg/kg (n = 8)	5 mg/kg (n = 9)	
Age, y	52.5 ± 10.2	54.5 ± 11.3	51.8 ± 11.4	50.8 ± 9.8	52.4 ± 10.1
Sex, female	7 (58.3)	4 (50)	4 (50)	5 (55.6)	20 (54.1)
Race					
White	9 (75)	5 (62.5)	6 (75)	3 (33.3)	23 (62.2)
Black	3 (25)	3 (37.5)	2 (25)	6 (66.7)	14 (37.8)
Duration of disease, y					
Median	2.9	5.3	4.3	2.9	4.2
Range	0.5, 10.2	1.5, 19.6	0.6, 15.0	0.5, 28.0	0.5, 28.0
Baseline BDI total score	4.8 ± 2	4.3 ± 1.8	7.6 ± 2.9	6.3 ± 2.5	5.65 ± 2.54
Baseline lung function					
mMRC dyspnea scale score					
1-2	8 (66.7)	3 (37.5)	8 (100)	5 (55.6)	24 (64.9)
3-4	4 (33.3)	5 (62.5)	0	4 (44.4)	13 (35.1)
FEV ₁ , % predicted	68.3 ± 20.1	60.4 ± 10.2	77.6 ± 11.1	77.3 ± 19.5	70.8 ± 17.3
FVC, % predicted	77.3 ± 11.5	68.3 ± 9.7	83.8 ± 7.3	83.8 ± 16.6	78.3 ± 12.9
FEV ₁ to FVC ratio	0.7 ± 0.15	0.7 ± 0.08	0.73 ± 0.08	0.72 ± 0.1	0.715 ± 0.11
DL _{CO} , % predicted	61.7 ± 19.7	61.9 ± 21.4	75.5 ± 19.9	54.5 ± 14.1	63.8 ± 19.8
Baseline steroid use					
Prednisone equivalent dose, mg/d ^a	13.3 ± 4.4	11.3 ± 3.5	14.4 ± 6.2	13.9 ± 3.3	13.2 ± 4.4
10 to < 15	7 (58.3)	7 (87.5)	5 (62.5)	3 (33.3)	22 (59.5)
15 to < 20	2 (16.7)	0	0	5 (55.6)	7 (18.9)
≥ 20	3 (25)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (11.1)	8 (21.6)
Baseline immunomodulator use					
Methotrexate	4 (33.3)	2 (25)	0	3 (33.3)	9 (24.3)
Azathioprine	2 (16.7)	0	0	1 (11.1)	3 (8.1)
Hydroxychloroquine	0	1 (12.5)	0	0	1 (2.7)
Leflunomide	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.7)
None	6 (50)	5 (62.5)	7 (87.5)	5 (55.6)	23 (62.2)

SONUÇLAR

Güvenlik ve Tolere Edilebilirlik:

- Çalışmada ölüm veya ilaçla ilişkili ciddi advers olay gözlenmemiş.
- Advers olay görülen hasta oranı plasebo ve efzofitimod tedavi grupları arasında benzer.
- Advers olay sıklığı ile artan efzofitimod dozu arasında bir ilişki saptanmamış.

SONUÇLAR

- Solunum sistemine ait advers olaylar en sık görülenler olup öksürük, hırıltı, dispne ve üst solunum yolu enfeksiyonunu içermekte.
- Bu olaylar doz bağımlı değil, genellikle hafif şiddette ve tedavi süresini sınırlamamış.
- Tüm tedavi gruplarında solunum olaylarının yüksek görülme sıklığı bu hasta popülasyonunda beklenen bir durum olup temel hastalık ile uyumlu.

SONUÇLAR

TABLE 2] TEAEs > 15% and Their Relationship to Treatment (Safety Set)

Preferred Term All Causality	Placebo (n = 12)	Efzofitimod		
		1 mg/kg (n = 8)	3 mg/kg (n = 8)	5 mg/kg (n = 9)
Any TEAE	10 (83.3)	8 (100)	7 (87.5)	8 (88.9)
Cough	1 (8.3)	4 (50)	2 (25)	1 (11.1)
Fatigue	0	2 (25)	1 (12.5)	4 (44.4)
Wheezing	0	4 (50)	0	1 (11.1)
AST increased	2 (16.7)	0	0	0
Dizziness	1 (8.3)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (22.2)
Dyspnea	0	0	2 (25)	0
Arthralgia	0	1 (12.5)	2 (25)	0
Headache	1 (8.3)	0	2 (25)	1 (11.1)
Upper respiratory tract infection	1 (8.3)	1 (12.5)	2 (25)	0
Back pain	0	0	2 (25)	0

SONUÇLAR

- Tedavi dönemi boyunca, plasebo grubundaki dört hasta (%33) ve efzofitimod alan dört hasta (%16) Grade 3 TEAE yaşamış.
- Plasebo grubundaki bu olaylar arasında ürtiker, streptokokal sepsis, bradikardi ve pulmoner sarkoidozun alevlenmesi yer almış.
- Sarkoidoz ile çalışma ilacı arasındaki ilişki olasılık dışı olarak değerlendirilirken; ürtiker, çalışma ilacı ile ilişkili olarak değerlendirilmiş.

SONUÇLAR

- Efzofitimod uygulanan hastalarda, 1 mg/kg dozunda iki olay (akut kolesistit ve depresyon) ve 5 mg/kg dozunda iki olay (diş ağrısı ve miyalji) meydana gelmiş.
- Ciddi TEAE'ler plasebo alan bir hastada (%8,3) ve efzofitimod alan bir hastada (%4) bildirildi: streptokokal sepsis (plasebo) ve akut kolesistit (1 mg/kg efzofitimod).

SONUÇLAR

- İki hasta, çalışma ilacı ile ilişkili olduğu değerlendirilen bir advers olay nedeniyle tedaviyi sonlandırmış:
 - Plasebo grubundaki 1 hasta ürtiker nedeniyle,
 - 1 mg/kg efzofitimod grubundaki 1 hasta alopesi nedeniyle.
- 1 mg/kg efzofitimod grubundaki bir başka hasta, çalışma ilacı ile ilişkili olmayan akut pulmoner sarkoidoz alevlenmesi yaşamış, araştırmacının kararıyla tedavi kesilmiş.

SONUÇLAR

- İnfüzyon ilişkili reaksiyon (IRR) bildiren hasta sayısı düşük.
- 3 mg/kg efzofitimod grubunda bir hasta, üç ayrı kez hafif-orta şiddette IRR yaşamış; bu olaylar araştırmacı tarafından çalışma ilacı ile ilişkili kabul edilmiş ancak infüzyonun kesilmesini gerektirmemiş.

SONUÇLAR

Kortikosteroid Kullanımı, Akciğer Fonksiyonu ve Yaşam Kalitesi:

TABLE 3] Corticosteroid^a Burden (Modified Intention-to-Treat Population)

Parameter	Placebo (n = 12)	Efzofitimod		
		1 mg/kg (n = 8)	3 mg/kg (n = 8)	5 mg/kg (n = 9)
Baseline prednisone equivalent dose, mg/d	13.3 ± 4.4	11.3 ± 3.5	14.4 ± 6.2	13.9 ± 3.3
Average daily dose, mg ^b	7.2	6.8	6.5	5.6
Change from baseline, %	-45.7 ± 26.7	-41.4 ± 15.9	-48.9 ± 19.7	-58.1 ± 23.4
Difference in adjusted means, % ^c	—	1.2 (-20.0 to 22.4)	-2.3 (-23.1 to 18.5)	-12.3 (-33.1 to 8.5)
Tapered to 0 mg and maintained taper	0	0	0	3 (33.3)

SONUÇLAR

- Genel olarak, efzofitimod'un en yüksek iki dozu, 24. haftada başlangıca kıyasla plasebo ile karşılaştırıldığında temel akciğer fonksiyon parametrelerinde iyileşmeler sağlamış
- Bu sonuç, doz-bağımlı bir etki ile uyumlu.

SONUÇLAR

e-Table 2: Change from Baseline in Lung Function Efavirenz vs. Placebo – (modified Intention-to-Treat population)

	efavirenz		
	1 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 8	5 mg/kg n = 9
FVC%			
Week 4 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-1.26 (-5.66, 3.15)	-2.98 (-7.35, 1.38)	2.40 (-2.37, 7.18)
p-value	p = 0.58	p = 0.18	p = 0.32
Week 8 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-1.53 (-6.01, 2.95)	0.89 (-3.65, 5.43)	1.88 (-2.56, 6.32)
p-value	p = 0.50	p = 0.70	p = 0.41
Week 12 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	2.23 (-2.34, 6.79)	1.54 (-3.89, 6.97)	2.69 (-2.02, 7.4)
p-value	p = 0.34	p = 0.58	p = 0.26

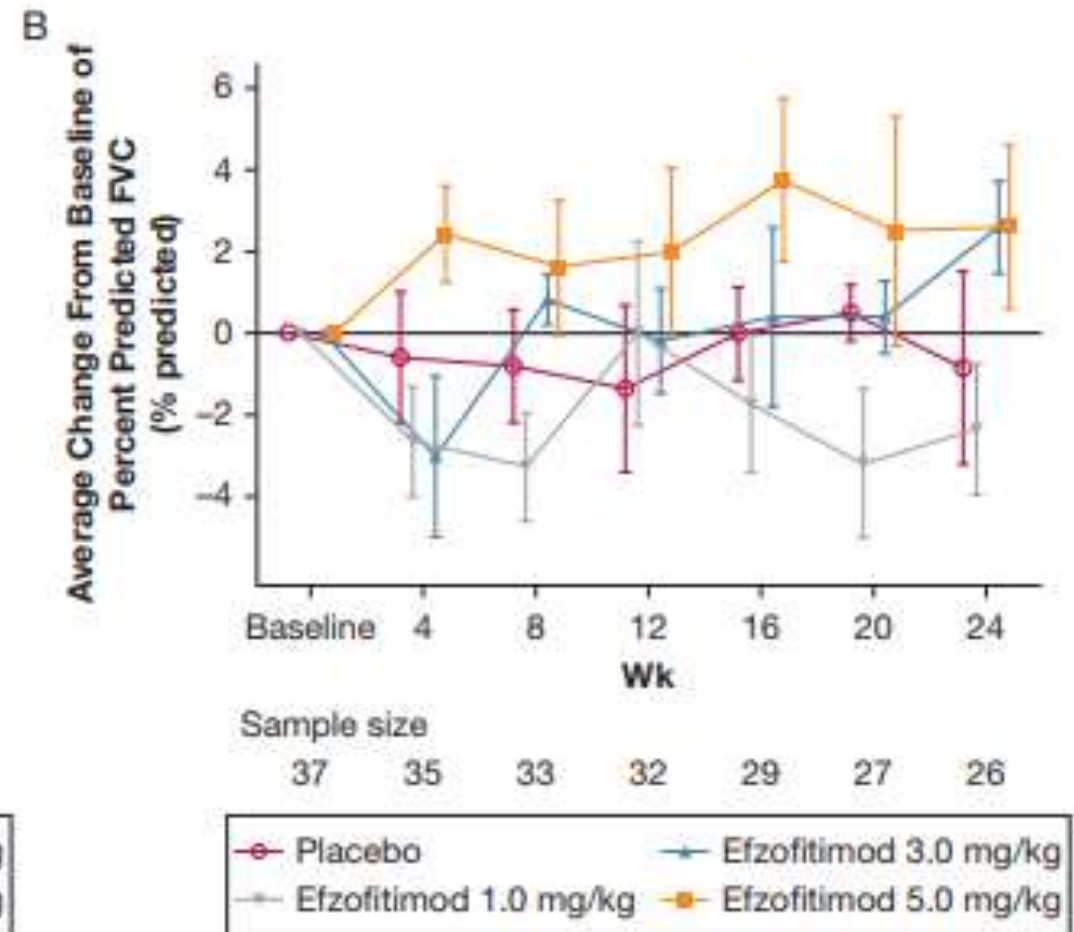
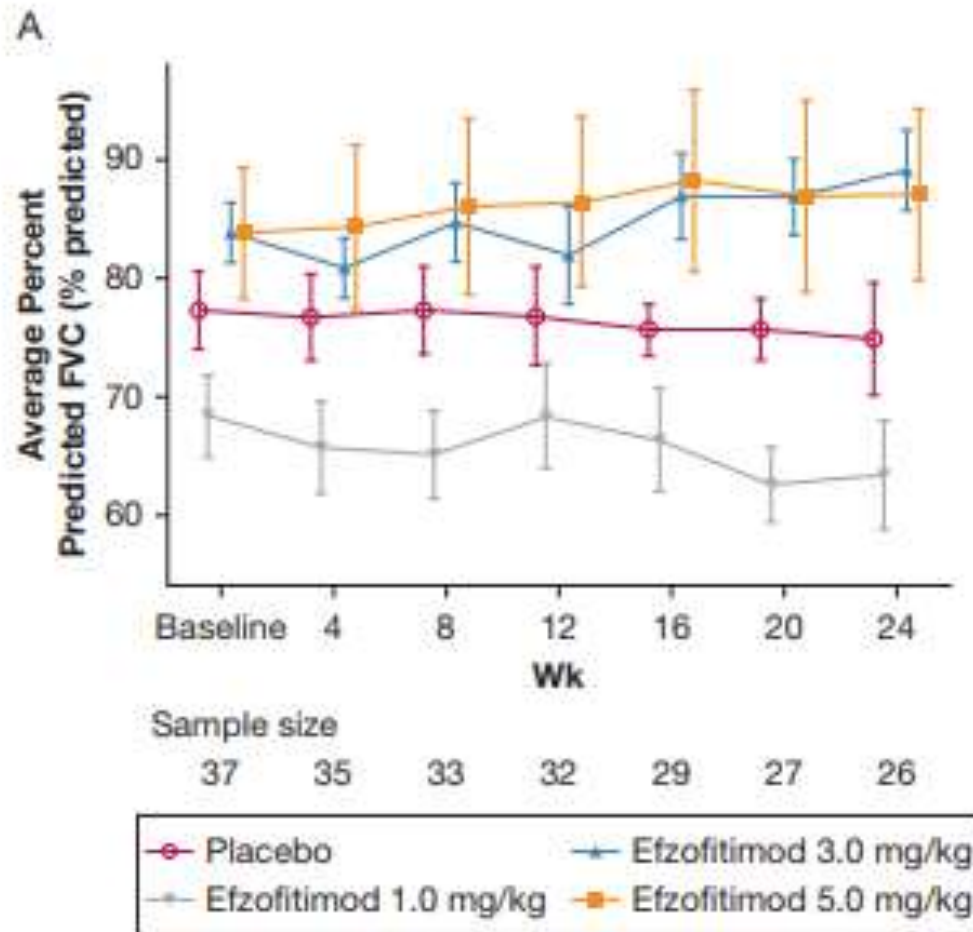
SONUÇLAR

	efzofitimod		
	1 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 8	5 mg/kg n = 9
Week 16 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-1.23 (-5.9, 3.4)	0.06 (-4.9, 5.01)	3.23 (-1.57, 8.03)
p-value	p = 0.61	p = 0.98	p = 0.19
Week 20 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-1.24 (-6.04, 3.6)	1.7 (-3.4, 6.8)	3.46 (-1.59, 8.51)
p-value	p = 0.61	p = 0.51	p = 0.18
Week 24 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-0.08 (-4.92, 4.76)	2.8 (-2.65, 8.26)	3.3 (-1.9, 8.51)
p-value	p = 0.97	p = 0.31	p = 0.21

SONUÇLAR

	efzofitimod		
	1 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 8	5 mg/kg n = 9
DLco%			
Week 12 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	0.49 (-8.96, 9.94)	6.47 (-4.88, 17.82)	5.64 (-3.78, 15.06)
p-value	p = 0.92	p = 0.26	p = 0.24
Week 20 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-0.96 (-11.94, 10.02)	3.37 (-8.35, 15.1)	2.35 (-8.13, 12.84)
p-value	p = 0.86	p = 0.57	p = 0.65
Week 24 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-0.04 (-11.27, 11.19)	2.96 (-8.87, 14.8)	7.46 (-3.08, 18.0)
p-value	p = 0.99	p = 0.62	p = 0.17

SONUÇLAR



SONUÇLAR

- FVC ve DLCO değerindeki iyileşmeler 5 mg/kg doz seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kısmen sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle, gözlemlenen eğilim biyolojik aktivitenin varlığını işaret etmekte olup daha büyük bir popülasyonda ek araştırmayı gerektirebilir.

SONUÇLAR

- Değerlendirilen sonuçlar, 5 mg/kg doz grubunun potansiyel fayda sağlayabileceği hipotezini desteklemektedir.
- SAT akciğer, KSQ akciğer, KSQ genel sağlık ve FAS açısından başlangıçtan 24. haftaya ortalama değişimde plaseboya kıyasla zaman zaman istatistiksel olarak anlamlı iyileşme eğilimleri gözlemlendi.

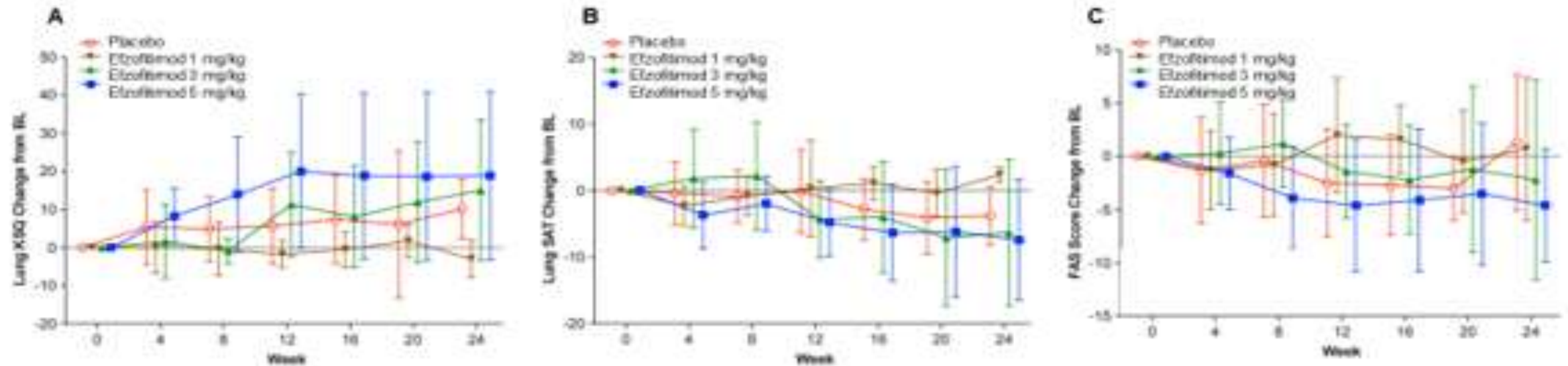
SONUÇLAR

TABLE 4] Change in PROs at Week 24 from Baseline in the Efzofitmod vs Placebo Groups (Modified Intention-to-Treat Population)

PRO Measurement (Adjusted Mean ^a)	1 mg/kg (n = 8)	3 mg/kg (n = 8)	5 mg/kg (n = 9)
SAT lung			
Difference in Least Square Means	4.67	-6.66	-6.42
95% CI	-1.15, 8.19	-12.22, -0.47	-11.7, -1.13
P value	.18	.038	.018
KSQ lung			
Difference in Least Square Means	-6.41	11.29	16.17
95% CI	-20.47, 7.65	-3.39, 25.96	2.49, 29.85
P value	.35	.12	.022
KSQ general health			
Difference in Least Square Means	-5.1	2.13	18.33
95% CI	-18.52, 8.32	-12.76, 17.01	5.16, 31.49
P value	.44	.77	.008
FAS total			
Difference in Least Square Means	0.76	-4.78	-7.77
95% CI	-5.09, 6.62	-11.22, 1.65	-13.50, -2.03
P value	.79	.14	.010

SONUÇLAR

e-Figure 1: Change in Patient Reports Outcomes (PROs) at Week 24 from Baseline Active Treatment vs. Placebo – (modified Intention-to-Treat population)



SONUÇLAR

e-Table 3: Change in SAT-L from Baseline Efzofitimid vs. Placebo - (modified Intention-to-Treat population)

	efzofitimid		
	1 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 8	5 mg/kg n = 9
SAT-L			
Week 4 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-1.87 (-7.08, 3.34)	-0.87 (-6.5, 4.77)	-3.82 (-8.83, 1.19)
p-value	p = 0.48	p = 0.76	p = 0.13
Week 8 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	0.84 (-4.27, 6.05)	-1.09 (-6.88, 4.69)	-1.55 (-6.56, 3.47)
p-value	p = 0.75	p = 0.71	p = 0.54
Week 12 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-0.18 (-5.39, 5.03)	-5.34 (-11.12, 0.43)	-5.19 (-10.2, -0.17)
p-value	p = 0.94	p = 0.07	p = 0.043
Week 16 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	2.84 (-2.6, 8.28)	-4.23 (-10.12, 1.66)	-5.38 (-10.51, -0.25)
p-value	p = 0.30	p = 0.16	p = 0.040
Week 20 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	2.69 (-2.82, 8.19)	-6.27 (-12.22, -0.31)	-4.29 (-9.49, 0.9)
p-value	p = 0.33	p = 0.039	p = 0.10
Week 24 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	4.44 (-1.15, 10.03)	-6.49 (-12.52, -0.47)	-6.42 (-11.7, -1.13)
p-value	p = 0.12	p = 0.035	p = 0.018

SONUÇLAR

e-Table 4: Change in KSQ-L from Baseline Efzofitimed vs. Placebo - (modified Intention-to-Treat population)

	efzofitimed		
	1 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 8	5 mg/kg n = 9
KSQ-L			
Week 4 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-2.68 (-8.97, 3.61)	1.04 (-5.73, 7.82)	5.06 (-1.19, 11.3)
p-value	p = 0.39	p = 0.76	p = 0.11
Week 8 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-2.34 (-10.13, 5.46)	0.81 (-7.93, 9.55)	11.46 (3.7, 19.22)
p-value	p = 0.55	p = 0.85	p = 0.005
Week 12 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-4.47 (-15.55, 6.62)	4.26 (-7.47, 15.99)	17.02 (5.95, 28.09)
p-value	p = 0.42	p = 0.47	p = 0.004
Week 16 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-5.47 (-16.76, 5.81)	8.01 (-4.08, 20.09)	14.72 (3.56, 25.88)
p-value	p = 0.33	p = 0.19	p = 0.012
Week 20 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-2.02 (-17.36, 13.33)	9.75 (-5.28, 24.79)	15.93 (1.09, 30.78)
p-value	p = 0.79	p = 0.19	p = 0.036
Week 24 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-6.41 (-20.47, 7.65)	11.29 (-3.39, 25.96)	16.17 (2.49, 29.85)
p-value	p = 0.35	p = 0.12	p = 0.022

SONUÇLAR

e-Table 5: Change in KSQ-GH from Baseline Efzofitimid vs. Placebo - (modified Intention-to-Treat population)

	efzofitimid		
	1 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 8	5 mg/kg n = 9
KSQ-GH			
Week 4 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-1.45 (-9.64, 6.74)	1.47 (-7.26, 10.21)	10.78 (2.4, 19.17)
p-value	p = 0.72	p = 0.73	p = 0.0133
Week 8 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-0.41 (-8.14, 7.32)	0.45 (-8.3, 9.3)	12.7 (4.74, 20.65)
p-value	p = 0.91	p = 0.92	p = 0.003
Week 12 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-1.9 (-12.73, 8.93)	1.66 (-9.98, 13.31)	17.85 (6.86, 28.83)
p-value	p = 0.72	p = 0.77	p = 0.002
Week 16 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-3.99 (16.45, 8.46)	7.85 (-5.63, 21.33)	18.5 (6.15, 30.84)
p-value	p = 0.52	p = 0.25	p = 0.005
Week 20 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-2.01 (-17.44, 13.42)	0.89 (-14.69, 16.46)	19.9 (4.88, 34.92)
p-value	p = 0.79	p = 0.91	p = 0.011
Week 24 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	-5.1 (-18.52, 8.32)	2.13 (-12.76, 17.01)	18.33 (5.16, 31.49)
p-value	p = 0.44	p = 0.77	p = 0.008

SONUÇLAR

e-Table 6: Change in FAS-total from Baseline Efzofitimid vs. Placebo - (modified Intention-to-Treat population)

	efzofitimid		
	1 mg/kg n = 8	3 mg/kg n = 8	5 mg/kg n = 9
FAS - Total			
Week 4 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	1.04 (-2.53, 4.6)	0.36 (-3.47, 4.18)	-2.08 (-5.75, 1.58)
p-value	p = 0.56	p = 0.85	p = 0.26
Week 8 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	0.64 (-3.53, 4.81)	-0.60 (-5.08, 3.87)	-5.23 (-9.49, -0.97)
p-value	p = 0.76	p = 0.79	p = 0.018
Week 12 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	5.33 (0.86, 9.8)	0.71 (-4.26, 5.69)	-3.91 (-8.46, 0.64)
p-value	p = 0.021	p = 0.77	p = 0.09
Week 16 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	4.45 (-1.2, 10.1)	-1.19 (-6.98, 4.59)	-4.31 (-9.89, 1.27)
p-value	p = 0.12	p = 0.68	p = 0.13
Week 20 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	2.12 (-4.24, 8.48)	-1.81 (-8.22, 4.6)	-4.47 (-10.63, 1.7)
p-value	p = 0.51	p = 0.57	p = 0.15
Week 24 Active vs. Placebo			
Difference in Adjusted Means (95% CI)	0.76 (-5.09, 6.62)	-4.78 (-11.22, 1.65)	-7.77 (-13.5, -2.03)
p-value	p = 0.79	p = 0.14	p = 0.010

TARTIŞMA

- Mevcut çalışmadan elde edilen bulgular, efzofitimod'un pulmoner sarkoidozlu hastalarda güvenli ve iyi tolere edildiğini göstermektedir.
- TEAE insidansı açısından belirgin bir doz-yanıt ilişkisi gözlenmemiştir.
- Efzofitimod uygulanan hastalarda ölüm veya ciddi AE nedeniyle tedavinin kesilmesi yaşanmamıştır.

TARTIşMA

- Efzofitimod tedavisi sonrasında bildirilen ciddi olmayan Grade 3 AE'ler (depresyon, diş ağrısı ve miyalji), araştırmacı tarafından çalışma ilacı ile ilişkili olma olasılığının düşük olduğu değerlendirilmiş.
- Tekrarlayan infüzyonlar sonrası antidrug antikor indüksiyonu gözlenmemesi ve infüzyon ilişkili reaksiyonların düşük insidansı ile desteklendiği üzere, immünojenisite bildirilmemiştir.

TARTIŞMA

- Tüm efzofitimod tedavi grupları, 24. haftada plasebo grubuna kıyasla daha düşük kortikosteroid kullanımı göstermiş.
- Bu durum doz-bağımlı görünmekte olup, en büyük fark 5 mg/kg tedavi grubunda gözlenmiş.

TARTIŞMA

- Dört hasta prednizonu tamamen kesebilmiş(biri plasebo grubunda, üçü 5 mg/kg alan hastalar).
- Plasebo alan hasta, sarkoidozun alevlenmesi nedeniyle prednizonu 8 haftadan uzun süre kesememiş ve dozun 10 mg/gün'e yükseltilmesi gerekmiş.

TARTIŞMA

- Genel olarak, kortikosteroid taperi tüm gruplarda mümkün olmuş.
- Bu çalışmanın kısa süresine rağmen, çalışma grupları arasında kortikosteroid taperine toleransta sayısal farklar gösterilebilmiş.
- Bu sonuç, ilacın biyolojik aktivitesine işaret edebilir.

TARTIŞMA

- Steroid azaltımının büyüklüğü küçük kabul edilse de, steroid toksisitesi kümülatif maruziyete (günlük doz ve süre) bağlıdır.
- Günlük dozda %10'luk bir azalma, 1 yıl boyunca kümülatif maruziyette anlamlı bir düşüş sağlayabilir.
- Avrupa Solunum Derneği (ERS) steroid azaltımını kritik bir sonuç ölçütü olarak değerlendirmektedir.

TARTIŞMA

- Plaseboya kıyasla, efzofitimod'un en yüksek dozları 24. haftaya kadar FVC ve DLCO değerlerinde iyileşmeler sağlamış.
- Bu durum akciğer fonksiyonu üzerinde doz-bağımlı bir etkiyi işaret etmektedir.

TARTIŞMA

- Bu çalışmadaki FVC değışiklikleri, infliksimab ile yapılan randomize bir çalışmada gözlenenlerle benzer olup 24. haftadaki ortalama iyileşme %2,5 olarak izlenmiş, çalışmada kortikosteroid taperi uygulanmamış.
- Pulmoner sarkoidozda başlangıç tedavisi olarak kortikosteroid monoterapisinin incelendiğı randomize çalışmalarda da FVC düzeyinde benzer iyileşmeler saptanmıştır.

- Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(7):795-802.
- Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society sarcoidosis study: effects of long-term corticosteroid treatment. Thorax. 1996;51(3):238-247.
- Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O; Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. Chest. 2002;121(1): 24-31.

TARTIŞMA

- Bu çalışmanın en önemli sınırlaması küçük örneklem büyüklüğü, bu nedenle elde edilen sonuçların daha büyük bir çalışmada doğrulanması gerekmektedir.
- Başlangıç değerine göre düzeltilmiş istatistiksel analizler, ana sonlanım noktalarının efzofitomod lehine yönelim gösterdiğini ortaya koymuş olup, daha büyük bir örneklem bu bulguları pekiştirebilir.

