

# İPF Tedavisi ve İzlem

**Dr Gamze KIRKIL**

**Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi**

**Göğüs Hastalıkları AD**

# American Thoracic Society

## **Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment International Consensus Statement**

THIS JOINT STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), AND THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS) WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, JULY 1999, AND BY THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE, OCTOBER 1999

Am J Respir Crit Care Med Vol 161. pp 646-664, 2000  
Internet address: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)

### **Konvansiyonel Tedavi Seçenekleri**

Steroidler, immünsüpresif/sitotoksik ajanlar, antifibrotikler  
(kolşisin, D-penisilamin) tek başına veya kombine

### **Diğer Antifibrotikler**

İnterferon gama, interferon beta, halfuginone, suramin, PGE2

## İZLEM

### **Tedavi başladıktan 6 ay sonra**

Eğer hasta kötüleşirse tedavi kesilmeli veya değiştirilmeli (mevcut dozda prednizona devam et ve sitotoksik ekle veya nakil veya alternatif tedavi öner  
Eğer hasta iyileşirse/stabil kalırsa kombinasyon tedavisine aynı ilaçlarla devam edilmeli

### **Tedavi başladıktan 12 ay sonra**

Eğer hasta kötüleşirse tedavi kesilmeli veya değiştirilmeli (nakil veya alternatif tedavi düşünülmeli)  
Eğer hasta iyileşirse/stabil kalırsa kombinasyon tedavisine aynı ilaçlarla devam edilmeli

### **Tedavi başladıktan >18 ay sonra**

Klinik yanıt ve yan etki durumuna göre tedavi bireyselleştirilmeli  
Sadece iyileşme/stabilizasyon görülen olgularda tedavi süresiz olmalı

# AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

## **An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis**

### An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline

Ganesh Raghu, Bram Rochweg, Yuan Zhang, Carlos A. Cuello Garcia, Arata Azuma, Juergen Behr, Jan L. Brozek, Harold R. Collard, William Cunningham\*, Sakae Homma, Takeshi Johkoh, Fernando J. Martinez, Jeffrey Myers, Shandra L. Protzko, Luca Richeldi, David Rind, Moisés Selman, Arthur Theodore, Athol U. Wells, Henk Hoogsteden, and Holger J. Schünemann; on behalf of the ATS, ERS, JRS, and ALAT

*This guideline is dedicated to the memory of Mr. William Cunningham (June 7, 1935–October 23, 2014)*

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) WAS APPROVED BY THE ATS, MAY 2015, THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS), APRIL 2015, THE JAPANESE RESPIRATORY SOCIETY (JRS), APRIL 2015, AND THE LATIN AMERICAN THORACIC ASSOCIATION (ALAT), APRIL 2015

**Table 2.** Comparison of Recommendations in the 2015 and 2011 Idiopathic Pulmonary Fibrosis Guidelines

Agent	2015 Guideline	2011 Guideline
<b>New and revised recommendations</b>		
Anticoagulation (warfarin)	Strong recommendation against use*	Conditional recommendation against use <sup>†</sup>
Combination prednisone + azathioprine + N-acetylcysteine	Strong recommendation against use <sup>†</sup>	Conditional recommendation against use <sup>†</sup>
Selective endothelin receptor antagonist (ambrisentan)	Strong recommendation against use <sup>†</sup>	Not addressed
Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor with one target	Strong recommendation against use*	Not addressed
Nintedanib, a tyrosine kinase inhibitor with multiple targets	Conditional recommendation for use*	Not addressed
Pirfenidone	Conditional recommendation for use*	Conditional recommendation against use <sup>†</sup>
Dual endothelin receptor antagonists (macitentan, bosentan)	Conditional recommendation against use <sup>†</sup>	Strong recommendation against use*
Phosphodiesterase-5 inhibitor (Sildenafil)	Conditional recommendation against use*	Not addressed
<b>Unchanged recommendations</b>		
Antiacid therapy	Conditional recommendation for use <sup>†</sup>	Conditional recommendation for use <sup>†</sup>
N-acetylcysteine monotherapy	Conditional recommendation against use <sup>†</sup>	Conditional recommendation against use <sup>†</sup>
Antipulmonary hypertension therapy for idiopathic pulmonary fibrosis-associated pulmonary hypertension	Reassessment of the previous recommendation was deferred	Conditional recommendation against use <sup>†</sup>
Lung transplantation: single vs. bilateral lung transplantation	Formulation of a recommendation for single vs. bilateral lung transplantation was deferred	Not addressed

# AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

## **Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults** An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

 Ganesh Raghu, Martine Remy-Jardin, Luca Richeldi, Carey C. Thomson, Yoshikazu Inoue, Takeshi Johkoh, Michael Kreuter, David A. Lynch, Toby M. Maher, Fernando J. Martinez, Maria Molina-Molina, Jeffrey L. Myers, Andrew G. Nicholson, Christopher J. Ryerson, Mary E. Strek, Lauren K. Troy, Marlies Wijsenbeek, Manoj J. Mammen, Tanzib Hossain, Brittany D. Bissell, Derrick D. Herman, Stephanie M. Hon, Fayez Kheir, Yet H. Khor, Madalina Macrea, Katerina M. Antoniou, Demosthenes Bouros, Ivette Buendia-Roldan, Fabian Caro, Bruno Crestani, Lawrence Ho, Julie Morisset, Amy L. Olson, Anna Podolanczuk, Venerino Poletti, Moisés Selman, Thomas Ewing, Stephen Jones, Shandra L. Knight, Marya Ghazipura, and Kevin C. Wilson; on behalf of the American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Asociación Latinoamericana de Tórax

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE WAS APPROVED BY THE AMERICAN THORACIC SOCIETY, EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, JAPANESE RESPIRATORY SOCIETY, AND ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE TÓRAX **FEBRUARY 2022**

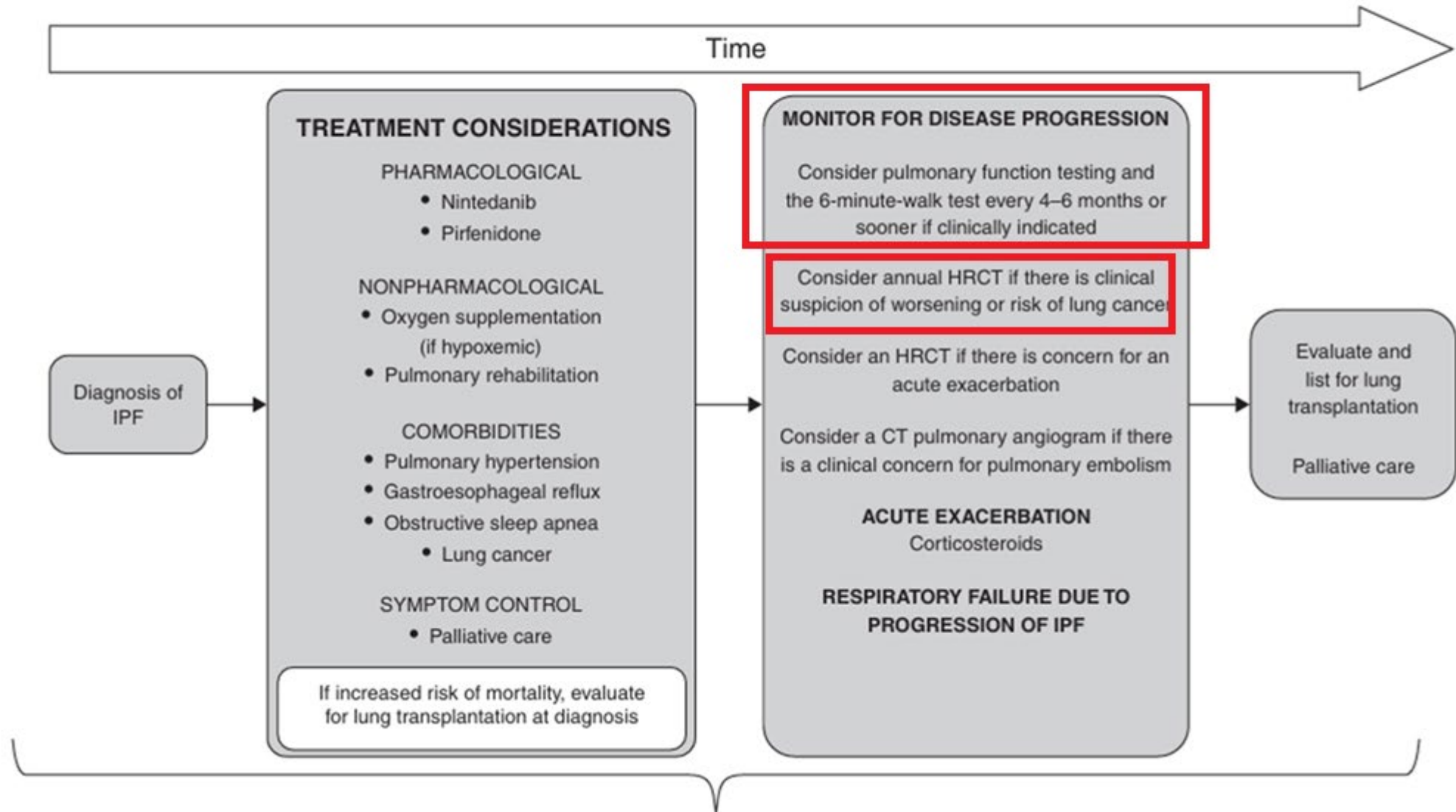
**1.** Solunumsal bulguları iyileştirmek amacıyla antiasit kullanımı önerilmiyor (koşullu öneri, çok düşük kalitede kanıt).

- Antiasit ilaçların hem İPF hem de GER hastalığı olan hastalar için uygun olabileceği vurgulanıyor

**2.** Solunumsal bulguları iyileştirmek amacıyla İPF'li hastalara antireflü cerrahi önerilmiyor (koşullu öneri, çok düşük kalitede kanıt).

- Hem İPF hem de GER semptomları olan hastalarda antireflü cerrahisi uygun olabilir.

# AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS



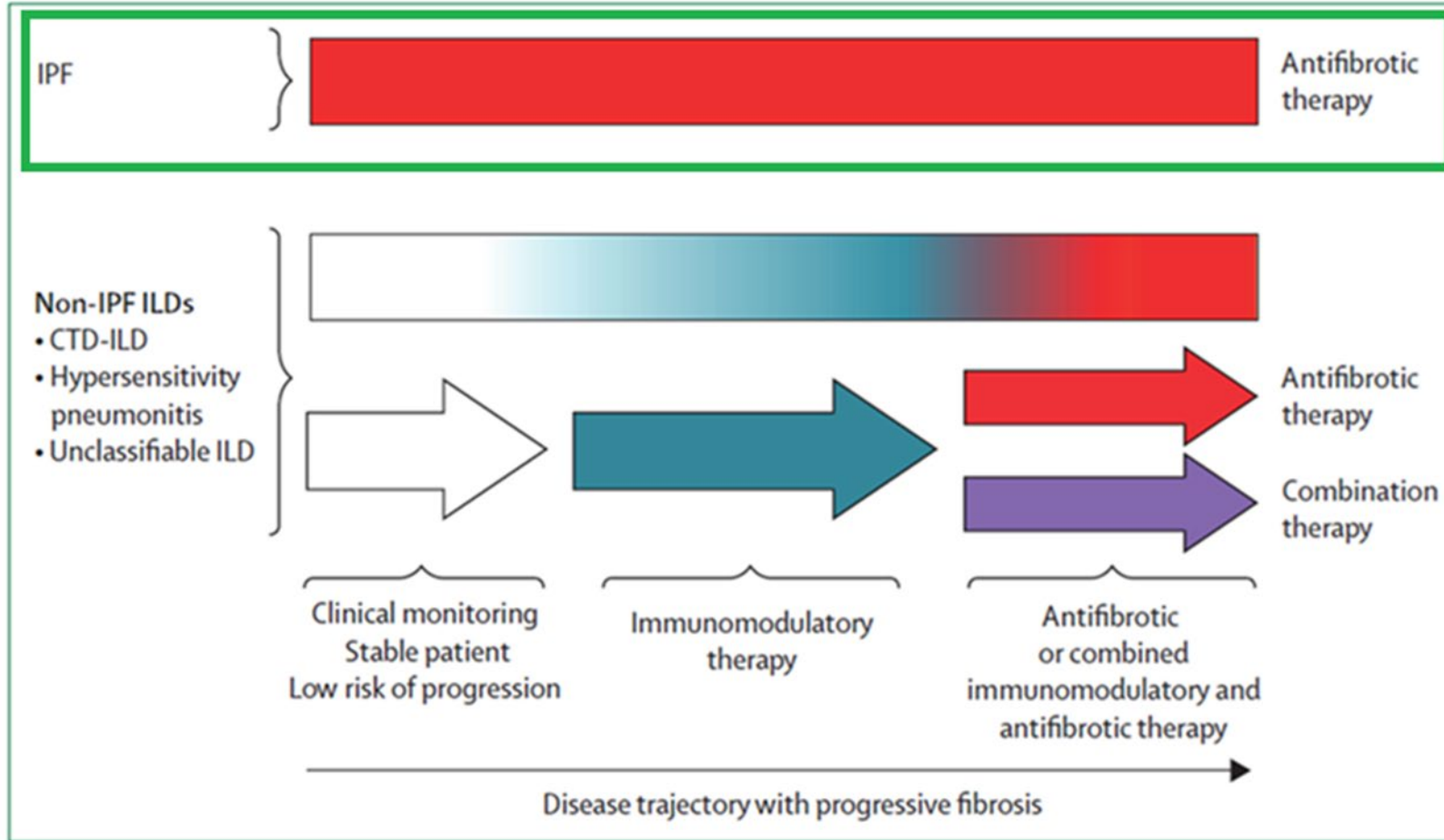
Patients should be made aware of available clinical trials for possible enrollment at all stages

# İPF Tanısı konduktan sonra;

1. Tedaviye ne zaman başlanmalı?
2. Hangi antifibrotik tercih edilmeli?
3. Kombinasyon tedavilerinin yeri var mı?
4. Hangi aşamada tedavi etkisiz kabul edilmeli? Tedavi sonlandırılmalı mı?

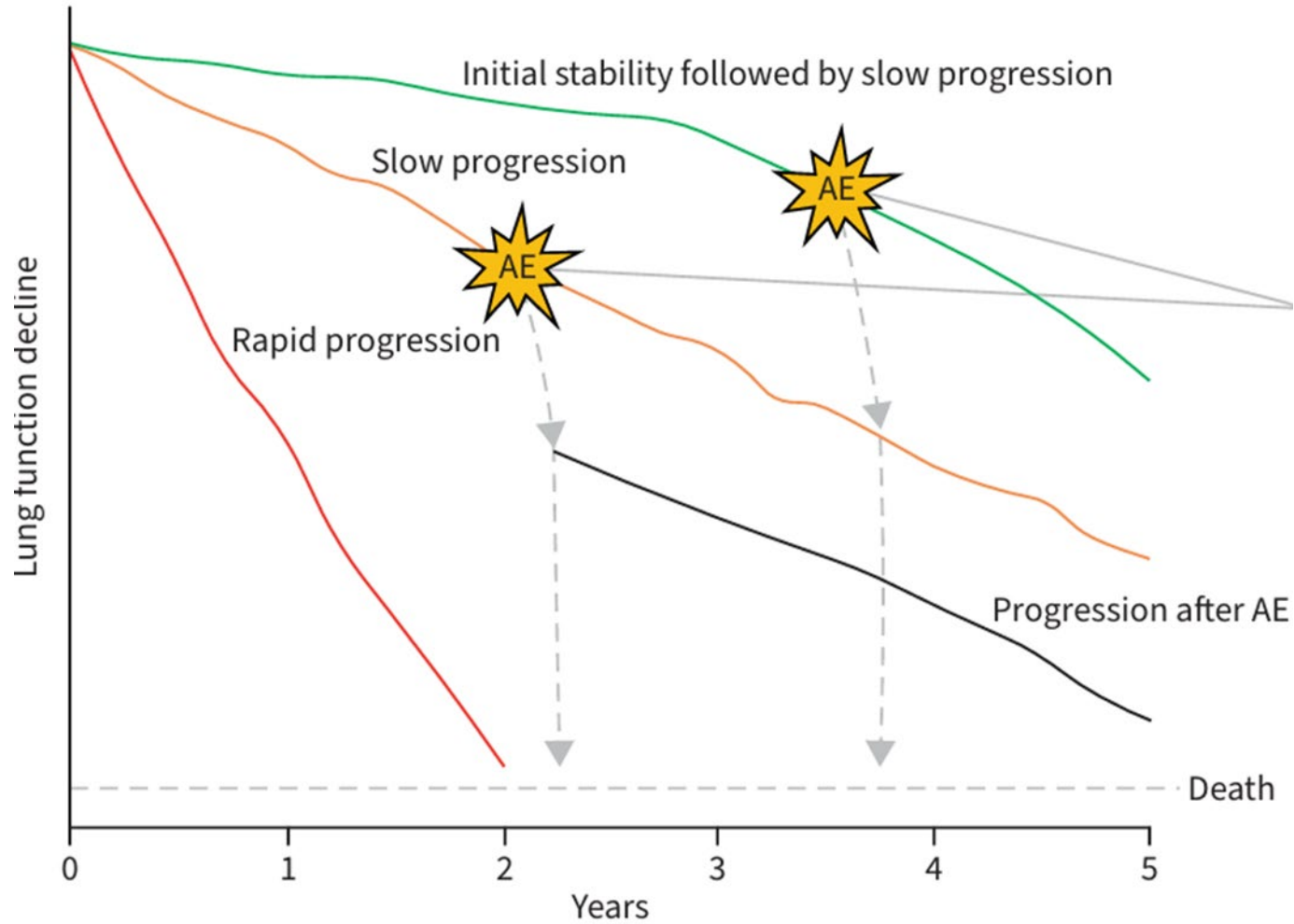
Tedavi ne zaman başlanmalıdır?

# İPF tanısı konur konmaz antifibrotikler başlanmalı



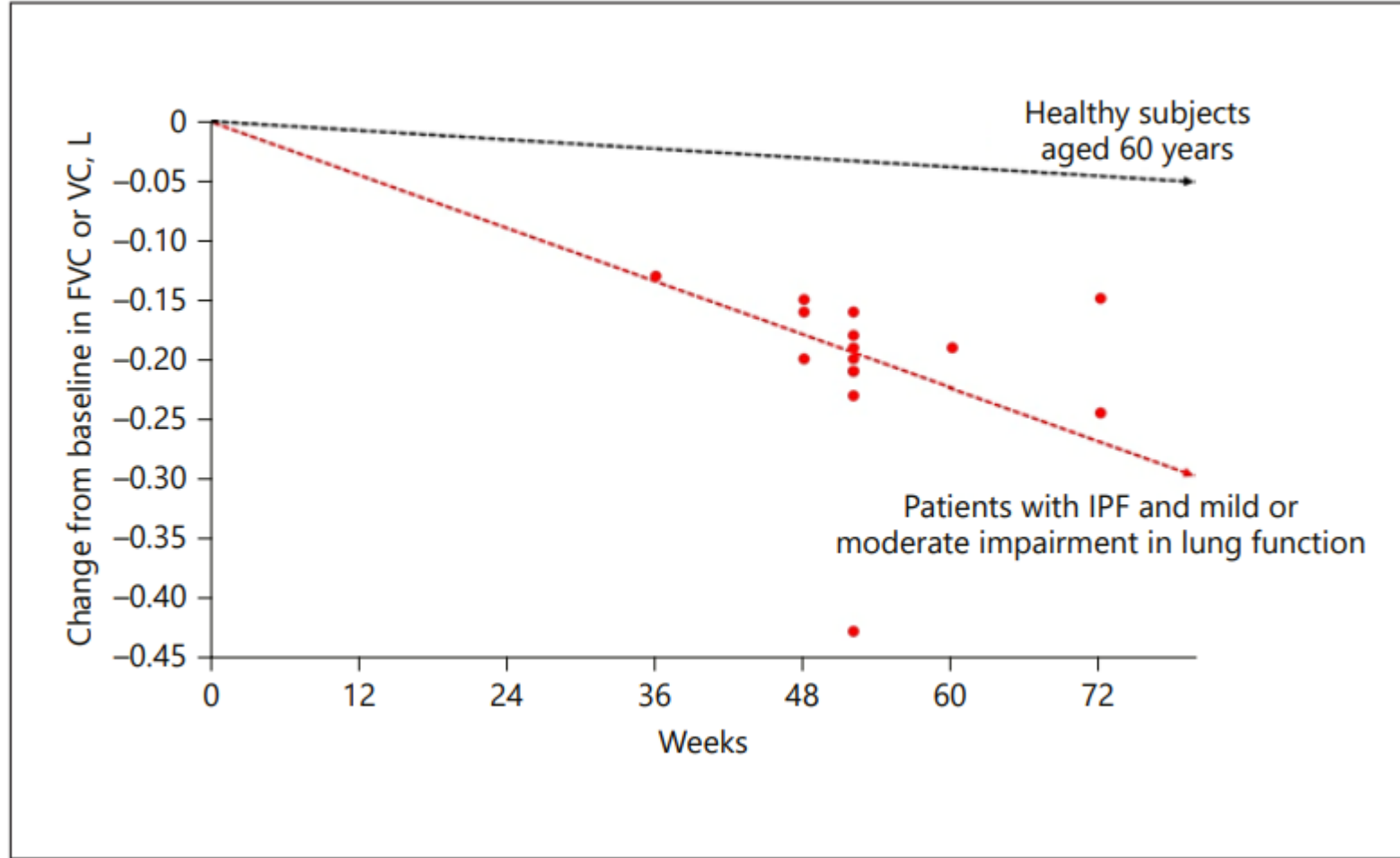
Johansson KA, et al. Lancet 2021

# İPF'nin klinik seyri değişken

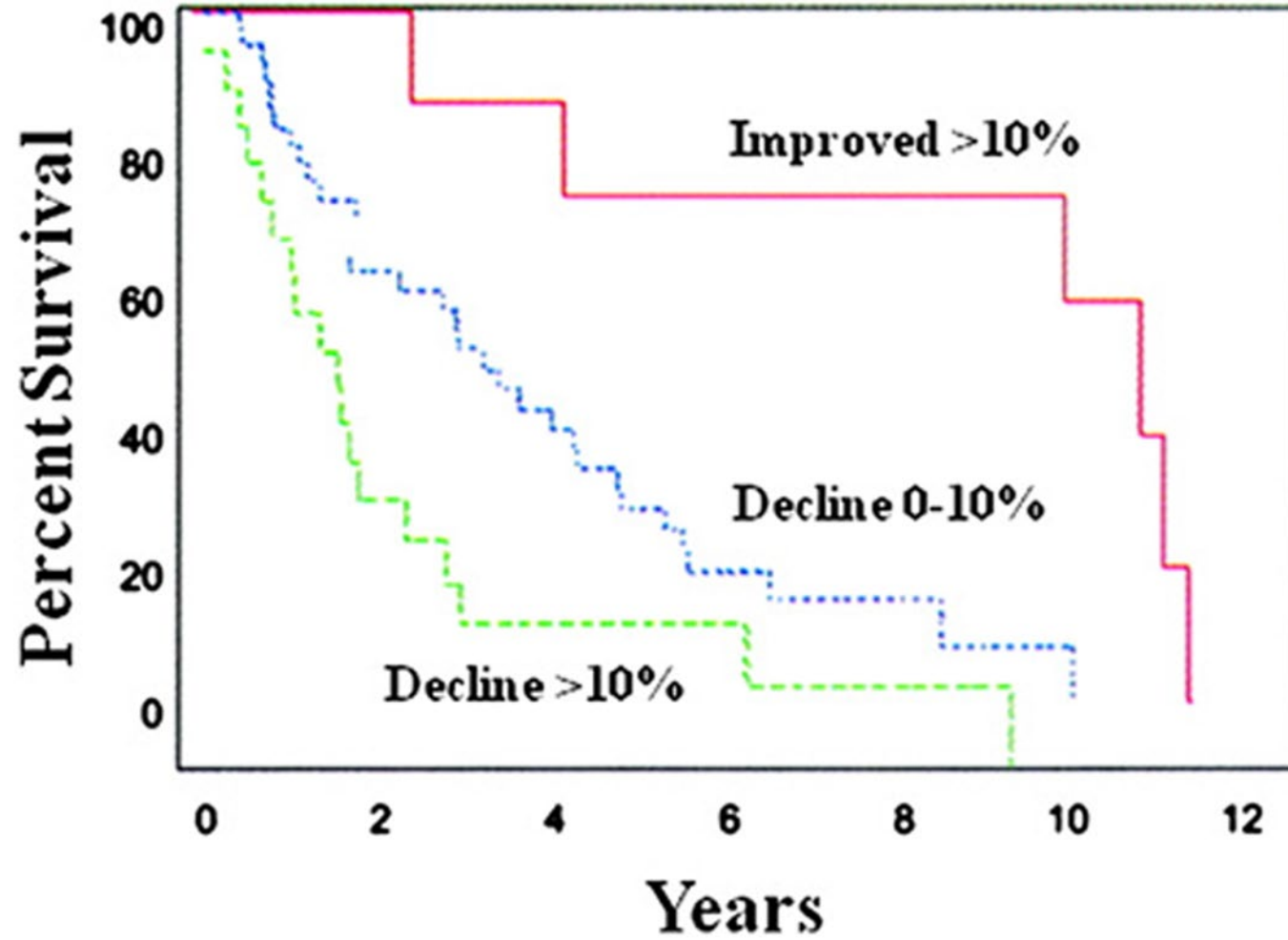


Podolanczuk AJ, et al. ERJ 2023

## İPF'de progresif FVC kaybı vardır

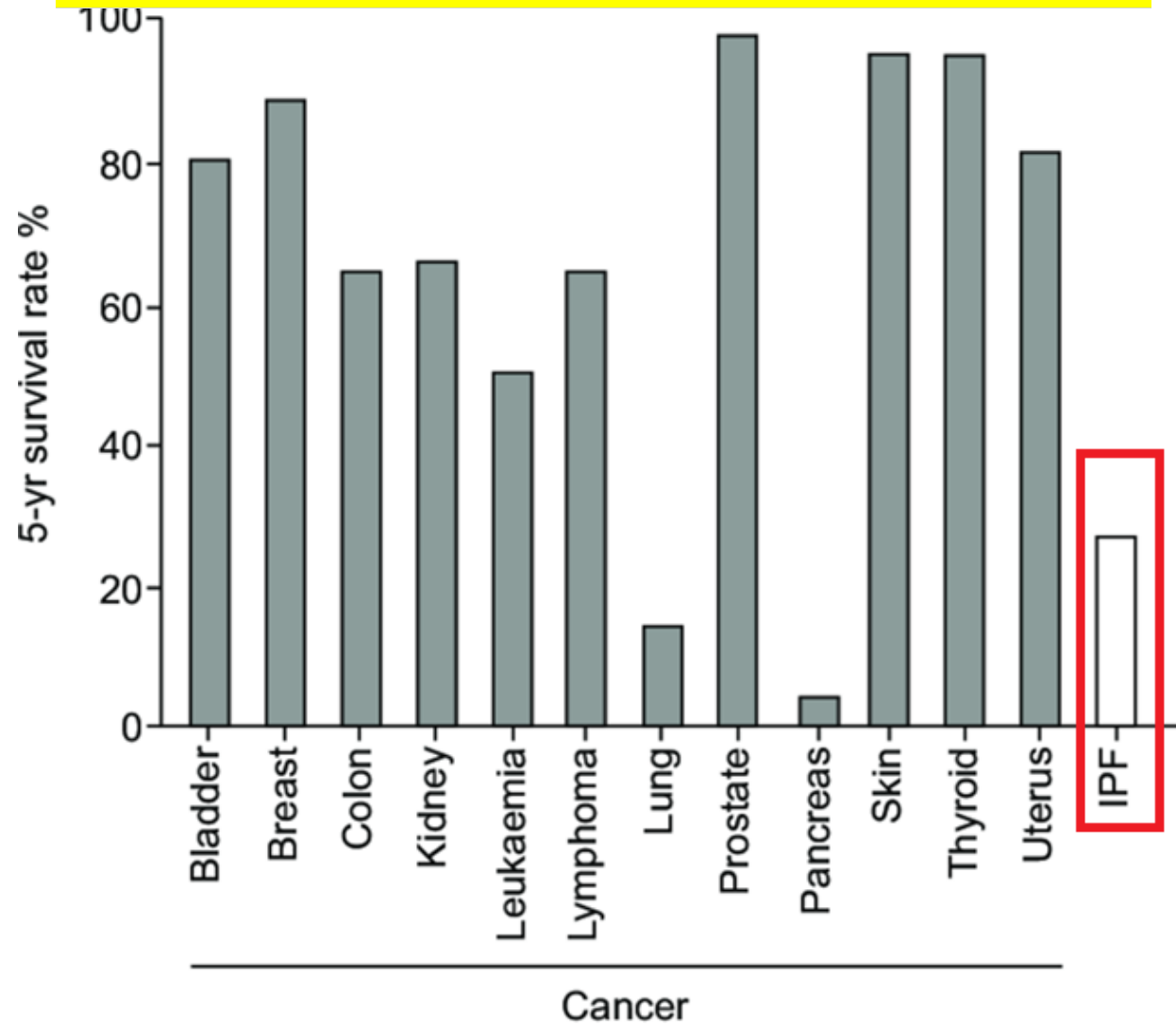


## FVC azalması mortalite ile ilişkilidir



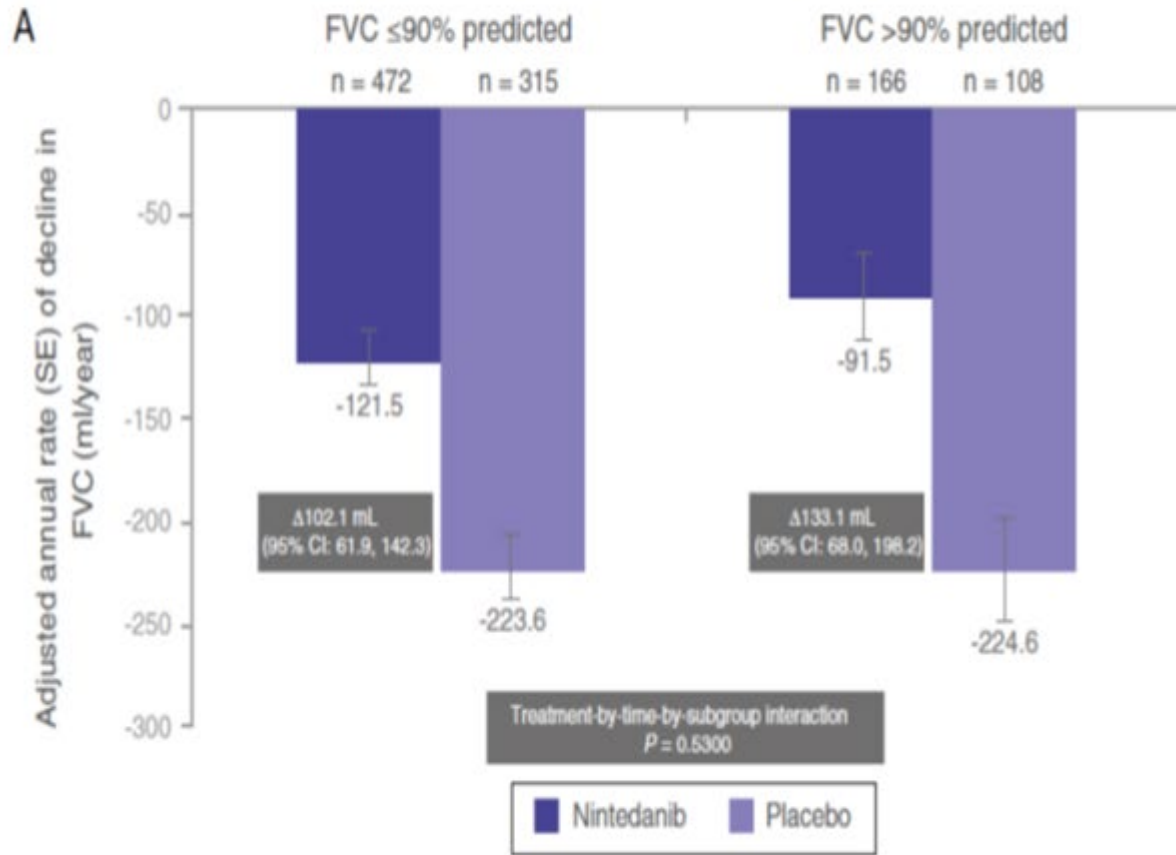
Ley B, et al. Am J Respir Crit Care Med 2011

## İPF'nin prognozu kötüdür

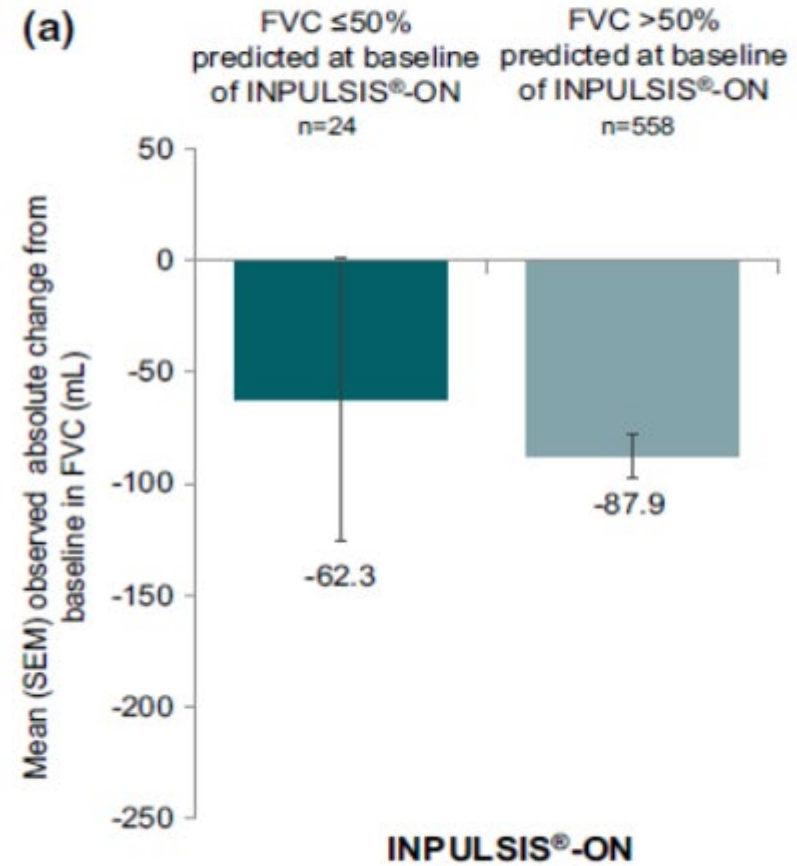


Du Bois RM. ERR 2012

# Hastalığın evresi tedavi yanıtını değiştirmez



Kolb M, et al. Thorax 2017



Wuyts WA, et al. Lung 2016

# Ülkemizde SUT Koşulu

SGK Etkin kodu: SGKGA9

Teşhis kodu: 05.03- Diffüz İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

ICD kodu: J84.1 - İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

**Başlama Kriteri:** Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)  $\geq$ %30, Forced Vital Kapasitesi (FVC)  $\geq$ %50 iken akciğer biyopsisi ve/veya toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile IPF tanısı konmuş ve bununla birlikte bağ dokusu belirteçleri açısından değerlendirilmiş hastalarda antifibrotik tedavi başlanır. Sağlık kurulu raporunda DLCO ve FVC değerlerinin yanı sıra;

- HRCT ile tanı konuldu ise görüntüleme raporunun tarih ve sayısı veya
- Akciğer biyopsisi ile tanı konuldu ise patoloji raporunun tarih ve sayısı ile birlikte bağ dokusu belirteçleri negatif olan hastalarda bu durumun belirtilmesi, bağ dokusu belirteçleri pozitif olan hastalarda romatolojik açıdan değerlendirilerek bağ dokusu hastalığı-akciğer tutulumunun olmadığını belirtilmesi gerekmektedir.

**Devam Kriteri:** Hastalar her 12 ayda bir yeniden değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmelerde;

- FVC değerinde bir önceki sağlık kurulu raporu değerine göre (ataklar dışında)  $\geq$  %10 düşme düşme olması ilaca yanıtızsızlık olarak kabul edilir ve tedavi sonlandırılır.
- Tedavinin devamı için düzenlenen raporlarda ilaç başlama kriterleri aranmaz. Tedavinin devamı için FVC değerinde bir önceki sağlık kurulu raporu değerine göre (ataklar dışında)  $\geq$  %10 düşme düşme olmadığı her raporda belirtilmelidir.

Raporun Düzenleneceği Sağlık Kurumu: Üçüncü basamak sağlık kurumları

Raporu Düzenleyecek Hekimler: En az üç göğüs hastalıkları uzman hekimi

Rapora İstinaden Reçete Yazabilecek Hekimler: Tüm göğüs hastalıkları uzman hekimlerince reçetelenir

Maksimum Rapor Süresi: 1 yıl

**Hangi antifibrotik tercih edilmelidir?**

**TABLE 4 Comparison of antifibrotic agents**

	Pirfenidone	Nintedanib
Number of tablets [85]	3–12 <sup>#</sup>	2
Side effects [86–88]	Nausea, anorexia, weight loss, photosensitivity, rash, elevated liver enzymes	Diarrhoea, weight loss, elevated liver enzymes
Outdoor occupation/hobby [86]		+
Anticoagulation therapy [89]	+	
Ischaemic heart disease [87, 89]	+	
Cost [90] <sup>¶</sup>		
Newly planned/major surgery [91]	+	
Impact on quality of life [85]	+	+
Prevention of acute exacerbation and/or respiratory-related hospitalisations [92–94]	+	+

A “+” possibly denotes the preferred drug of choice. <sup>#</sup>: pill burden will vary, depending on the strengths available in different countries; <sup>¶</sup>: it is important to understand that the cost of these drugs varies across countries, insurance providers and healthcare providers (public *versus* private).

# Pirfenidone

- Güçlü CYP1A2 inhibitörü kullananlarda (Fluvoksamin, enoxacin) pirfenidon dozu 3x1 olmalı
- Orta derecede CYP1A2 inhibitörü kullananlarda (ciprofloksasin) doz 3x2 olmalı
- Omeprazol, tetrasiklin kullanılmamalı
- Greyfurt suyu içilmemeli
- Sigara içimi tedavi süresince bıraktırılmalı
- **Ağır karaciğer ve böbrek yetmezliğinde başlanmamalı!!!**

# Nintedanib

- Eş zamanlı ketokonazol, eritromisin, rifampin, karbamazepin, fenitoin kullanımından kaçınılmalı
- Sigara bırakılmalı
- Orta ve ağır KC yetmezliğinde kullanılmamalı
- Hafif KC yetmezliğinde 100 mg 2x1 önerilir
- Hafif/orta böbrek yetmezliğinde doz ayarına gerek yok
- Ağır böbrek yetmezliğinde kullanımına ilişkin yeterli veri yok

## Pirfenidon ile ilgili yan etki geliştiğinde nasıl tedavi edelim?

<b>Gi</b>	<b>Dozu azalt/kes, sonrasında yavaş titrasyon ile tam doza ulaş</b> <b>Proton pompa inh</b>
<b>Deri</b>	<b>Ağır fototoksisite varlığında steroid/silver sulfadiazin ile tedavi et</b> <b>Rash varlığında dozu azalt/kes, sonrasında yavaş titrasyon ile tam doza ulaş</b>
<b>KC</b>	<b>AST ve ALT &gt;3 -≤5xULN ve semptom yoksa veya hiperbilirubinemi yoksa, değerler normale dönene kadar doz azaltılabilir/kesilebilir</b> <b>AST ve ALT &gt;3 -≤5xULN ve hiperbilirubinemi eşlik ediyorsa pirfenidonu kalıcı olarak kes</b> <b>AST ve ALT &gt;5xULN ise pirfenidonu kalıcı olarak kes</b>

## Nintedanib tedavisi altında diyare gelişirse nasıl tedavi edelim?

Günde < 4 dışkılama	Loperamid (2-4 saatte bir max 16mg/gün)	Nintedanib'e devam
Günde 4-6 dışkılama	Loperamid başla Diyare >72 saat sürerse iv sıvı ve elektrolit replasmanını düşün	Semptomatik tedaviye rağmen diyare devam ederse Nintedanib'i kes Düzelikten sonra 100 mg olarak başla Uygun olduğunda 4 hf içinde 150 mg'a çık
Günde >7 dışkılama, yaşamı tehdit eden bulgular, dışkı tutamama	Üstteki önerilere ek olarak enfeksiyöz koliti dışkılamak için gaita örneği çalış, gerekli ise hastaneye yatır, ayırıcı tanı için gastroenterolog ile görüş	Düzelene kadar Nintedanib'i kes Düzelikten sonra 100 mg olarak başla Klinik bozulmazsa 4 hafta içinde 150 mg'a çık Eğer bu şiddette tekrar diyare görülürse Nintedanib'i kalıcı olarak kes

Kombinasyon tedavilerinin yeri var mı?

# Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial

[Get access >](#)

Carlo Vancheri ✉, Michael Kreuter, Luca Richeldi, Christopher J. Ryerson, Dominique Valeyre, Jan C. Grutters, Sabrina Wiebe, Wibke Stansen, Manuel Quaresma, Susanne Stowasser ... [Show more](#)

*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Volume 197, Issue 3, February 2018, Pages 356–363, <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1301OC>

**Published:** 01 February 2018 **Article history** ▼

4-5 hf süre ile 150 mg Nintedanib 2x1 kullanan, FVC>%50 olan İPF hastaları 12 hafta süre ile Nintedanib+Pirfenidone, Sadece Nintedanib

**Kombinasyon tedavisi** alan 53 hastanın 37'sinde (**%69.8**), Sadece nintedanib kullanan 51 hastanın 27'sinde (%52.9) **GİS yan etkisi** Nintedanib Predoz plazma konsantrasyonunda değişiklik yok 12. haftada **FVC değişikliği kombinasyon grubunda -13.3 (17.4) ml, nintedanib grubunda -40.9 (31.4) ml**



## Safety and tolerability of combination treatment with pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis

Jonghoo Lee<sup>1#</sup>, Jae-Uk Song<sup>2#</sup>

191 hastanın dahil edildiği 4 klinik çalışma  
Çalışma süresince hastaların **%29'u tedaviyi bırakıyor**  
Ciddi yan etki oranı %10, herhangi bir **yan etki oranı %82**  
En sık GIS yan etkisi görülüyor  
Hastaların %7'sinde akut atak (+)

# Nintedanib Combined With Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis or Progressive Pulmonary Fibrosis: A Long-Term Retrospective Multicentre Study (Combi-PF).

Corentin Meersseman, Elisa Martínez Besteiro, Nicolas Romain-Scelle, Bruno Crestani, Sylvain Marchand-Adam, Hilario Nunes, Lidwine Wémeau-Stervinou, Raphael Borie, Rémi Diesler, Claudia Valenzuela, Vincent Cottin, OrphaLung network

Archivos de bronconeumologia. Oct 10, 2025. Epub Oct 10, 2025.

Çok merkezli, retrospektif çalışma

**38 hasta** (%84.2'si İPF)

Hastaların **%84.2'sinde yan etki** (%28.9'unda ciddi yan etki); kilo kaybı (%52.6), diyare (%36.8), karın ağrısı (%28.9)

Hastaların **%26.3'ünde tedavi kesilmiş**

Ortalama kombinasyon tedavi süresi 12.8 ay

**FVC kaybı** tedavi başlamadan önce **-26.7 ml**, kombinasyon tedavisi sırasında **-11.1 ml/ay**

Ortalama survey 28.5 ay

**Tedavi kesilmeli mi?**

## Effect of Continued Treatment with Pirfenidone Following a $\geq 10\%$ Relative Decline in Percent Predicted Forced Vital Capacity in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) [Get access >](#)

Steven D. Nathan, MD, Carlo Albera, MD, Ulrich Costabel, MD, PhD, Ian Glaspole, MD, Marilyn Glassberg, MD, Lisa Lancaster, MD, David J. Lederer, MD, MS, Carlos A. Pereira, PhD, Jeffrey Swigris, MD, Bann-Mo Day, BS ... [Show more](#)

*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Volume 193, Issue Supplement\_1, May 2016, Page A4995, [https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1\\_MeetingAbstracts.A4995](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A4995)

**Published:** 01 May 2016

> *Lung*. 2016 Oct;194(5):739-43. doi: 10.1007/s00408-016-9912-1. Epub 2016 Jul 4.

## First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of $\leq 50\%$ of Predicted Value

Wim A Wuyts <sup>1</sup>, Martin Kolb <sup>2</sup>, Susanne Stowasser <sup>3</sup>, Wibke Stansen <sup>3</sup>, John T Huggins <sup>4</sup>, Ganesh Raghu <sup>5</sup>

**CAPACITY ve ASCEND** çalışmalarının subgrup analizi; tedavinin 6. ayında FVC'de  $>10\%$  düşme olanlar tedaviye devam ettiklerinde FVC kaybındaki düşme ve ölüm riski tedaviyi bırakanlara göre daha düşük

**INPULSIS-ON** çalışmasında; FVC  $>50\%$  olanlarda (n=558) 48 hafta sonunda FVC değişikliği -87.9 ml, FVC  $<50\%$  olanlarda (n=24) -62.3 ml

# Pharmacological Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Update) and Progressive Pulmonary Fibroses: S2k Guideline of the German Respiratory Society

## Guidelines

Respiration  
DOI: 10.1159/000540856

Received: July 4, 2024  
Accepted: July 24, 2024  
Published online: September 9, 2024

Jürgen Behr<sup>a</sup> Francesco Bonella<sup>b</sup> Björn Christian Frye<sup>c</sup> Andreas Günther<sup>d</sup>  
Lars Hagmeyer<sup>e</sup> Jörg Henes<sup>f</sup> Philipp Klemm<sup>g</sup> Dirk Koschel<sup>h</sup>  
Michael Kreuter<sup>i,j</sup> Gabriela Leuschner<sup>a</sup> Dennis Nowak<sup>k</sup> Antje Prasse<sup>l</sup>  
Bernd Quadder<sup>m</sup> Helmut Sitter<sup>n</sup> Ulrich Costabel<sup>b</sup>

### R19 Recommendation

↑↑ In the light of the high mortality of IPF, an antifibrotic therapy which is well tolerated by the patient shall be continued without limitation or until lung transplantation, possibly including a switching between the two approved drugs

Consensus strength 100%

### R20 Recommendation

↑↑ The antifibrotic treatment shall be discontinued when side effects, in spite of symptomatic therapy, dose reductions, or temporary interruptions of treatment, cannot be controlled

Consensus strength 100%

# Ülkemizde Tedaviyi Kesme Koşulu

SGK Etkin kodu: SGKGA9

Teşhis kodu: 05.03- Diffüz İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

ICD kodu: J84.1 - İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

**Başlama Kriteri:** Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)  $\geq$ %30, Forced Vital Kapasitesi (FVC)  $\geq$ %50 iken akciğer biyopsisi ve/veya toraks yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile IPF tanısı konmuş ve bununla birlikte bağ dokusu belirteçleri açısından değerlendirilmiş hastalarda antifibrotik tedavi başlanır. Sağlık kurulu raporunda DLCO ve FVC değerlerinin yanı sıra;

- HRCT ile tanı konuldu ise görüntüleme raporunun tarih ve sayısı veya
- Akciğer biyopsisi ile tanı konuldu ise patoloji raporunun tarih ve sayısı ile birlikte bağ dokusu belirteçleri negatif olan hastalarda bu durumun belirtilmesi, bağ dokusu belirteçleri pozitif olan hastalarda romatolojik açıdan değerlendirilerek bağ dokusu hastalığı-akciğer tutulumunun olmadığı belirtilmesi gerekmektedir.

**Devam Kriteri:** Hastalar her 12 ayda bir yeniden değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmelerde;

- FVC değerinde bir önceki sağlık kurulu raporu değerine göre (ataklar dışında)  $\geq$  %10 düşme düşme olması ilaca yanıtsızlık olarak kabul edilir ve tedavi sonlandırılır.
- Tedavinin devamı için düzenlenen raporlarda ilaç başlama kriterleri aranmaz. Tedavinin devamı için FVC değerinde bir önceki sağlık kurulu raporu değerine göre (ataklar dışında)  $\geq$  %10 düşme düşme olmadığı her raporda belirtilmelidir.

**Yeni Tedaviler**

# Neden yeni tedavilere ihtiyaç var?

Mevcut ilaçlar;

- Fibrozisi tedavi etmiyor, fonksiyon kaybı hızını yavaşlatıyor
- Mortalite üzerine etkileri sınırlı
- Semptom kontrolünü sağlamada etkileri sınırlı
- Tedavi yanıtı (DLCO, YRBT'de fibrozisin kantitatif ölçümü, yürüme testi sonuçları, yaşam kalitesi anketleri) üzerine etkileri sınırlı
- Hastaların %40'ı yan etki nedeni ile ilaçları bırakıyor

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

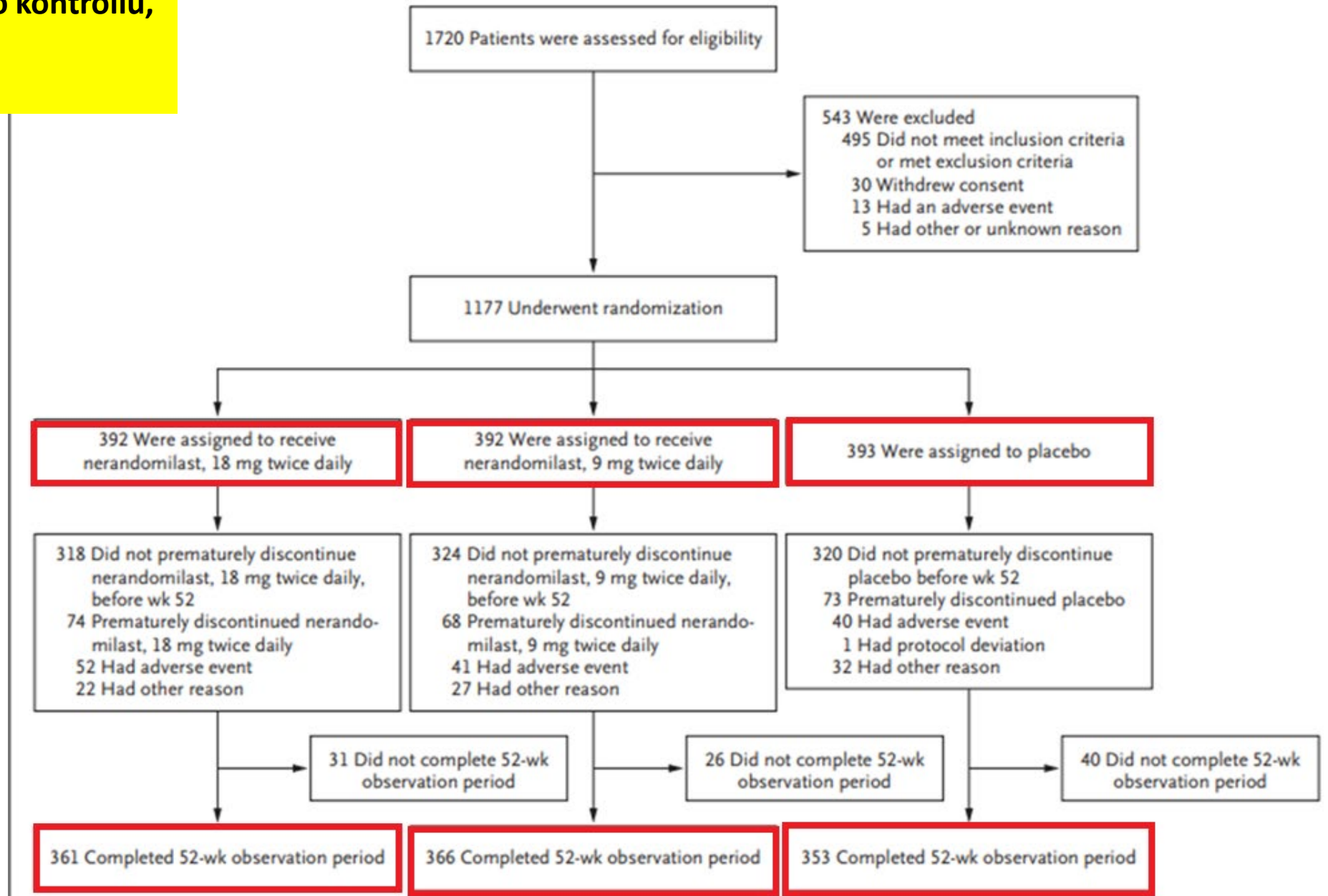
JUNE 12, 2025

VOL. 392 NO. 22

**Nerandomilast in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis**

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

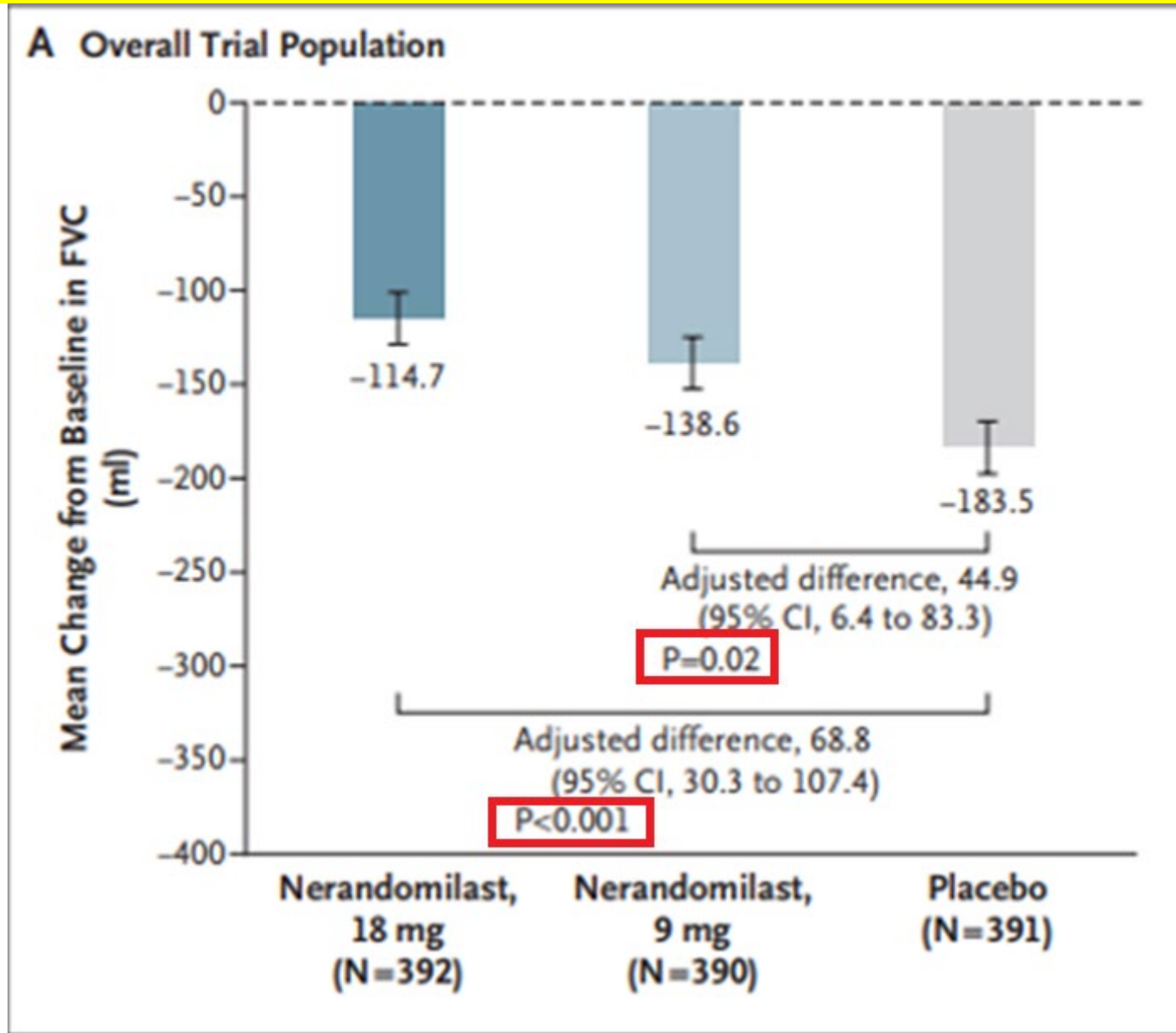
**Çift-kör, randomize, plasebo kontrollü,  
faz 3 çalışma  
36 ülke, 332 merkez**



**Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.\***

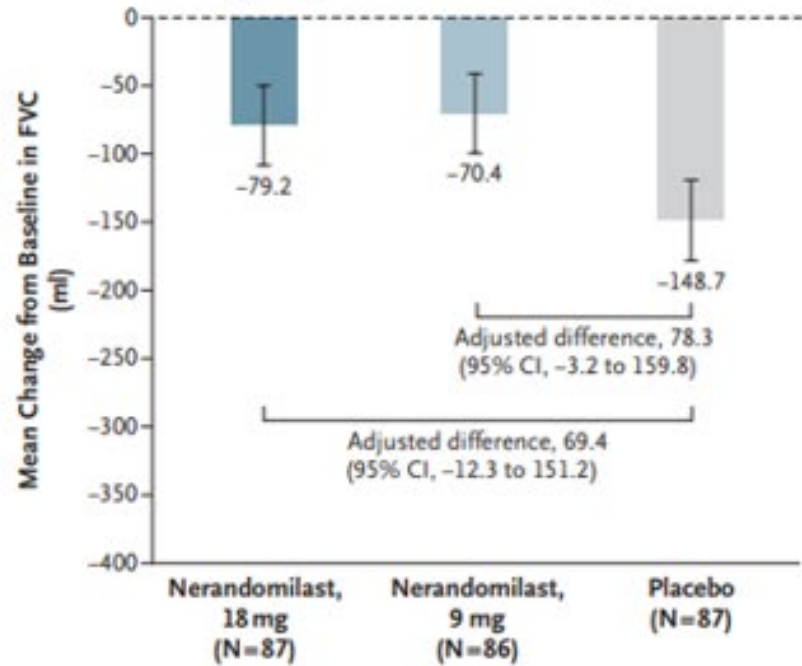
Characteristic	Nerandomilast, 18 mg (N = 392)	Nerandomilast, 9 mg (N = 392)	Placebo (N = 393)
Male sex — no. (%)	323 (82.4)	317 (80.9)	337 (85.8)
Age — yr	70.3±7.8	70.5±7.8	69.9±7.5
Weight — kg	76.3±14.0	76.1±15.8	77.5±14.5
Smoking status — no. (%)			
Never smoked	109 (27.8)	119 (30.4)	113 (28.8)
Former smoker	272 (69.4)	263 (67.1)	275 (70.0)
Current smoker	11 (2.8)	10 (2.6)	5 (1.3)
Time since diagnosis of IPF — yr	3.6±2.8	3.5±2.6	3.5±2.7
FVC			
Mean value — ml	2827±758	2837±781	2864±805
Percentage of predicted value	78.4±16.8	79.0±16.7	77.3±18.3
DLco — percentage of predicted value†	51.5±17.5	51.7±15.5	49.4±15.8
Background antifibrotic treatment — no. (%)			
Nintedanib	178 (45.4)	184 (46.9)	173 (44.0)
Pirfenidone	127 (32.4)	120 (30.6)	133 (33.8)
None	87 (22.2)	88 (22.4)	87 (22.1)
Supplemental oxygen therapy — no. (%)	90 (23.0)	68 (17.3)	90 (22.9)

52 haftanın sonunda Nerandomilast **FVC kaybını** plaseboya göre anlamlı derecede **azaltıyor**

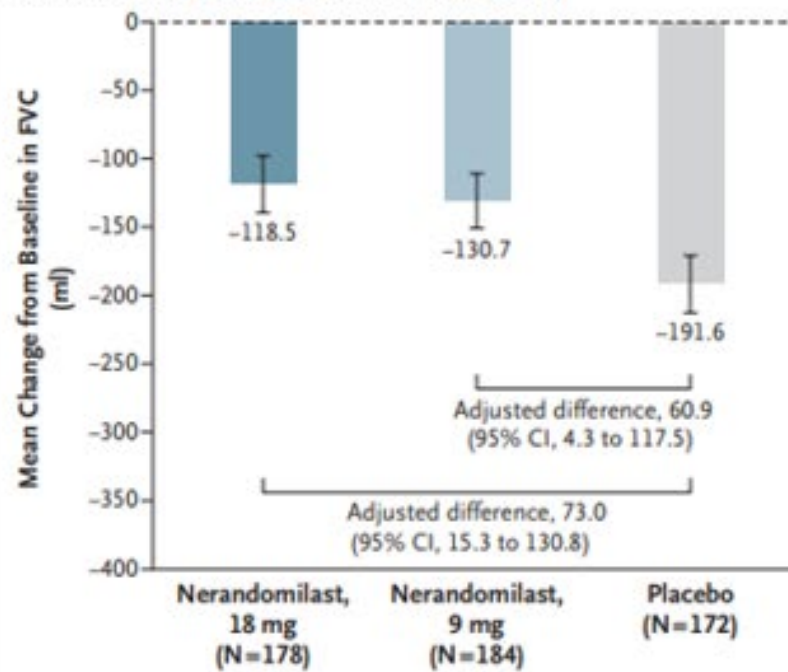


## Antifibrotik kullananlarda/kullanmayanlarda benzer etki

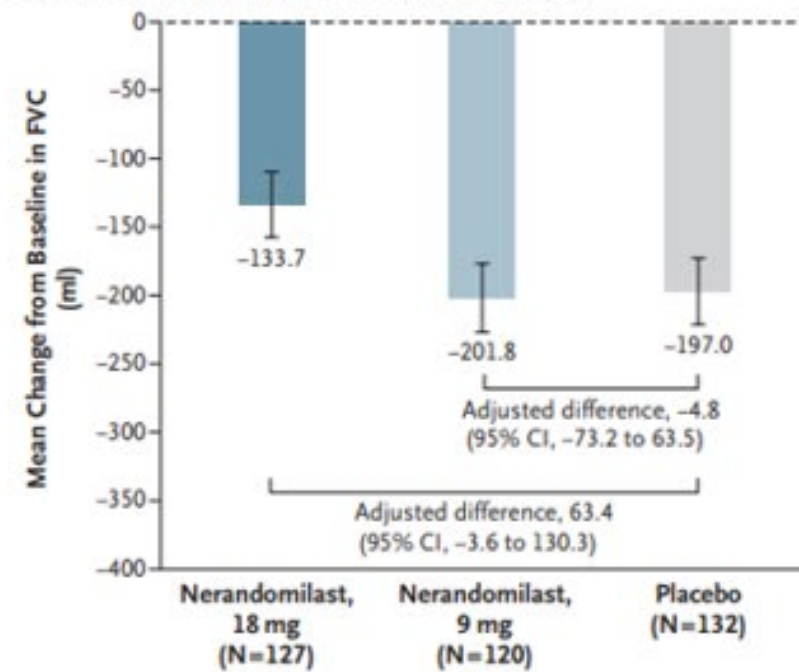
**B** Patients Not Taking Background Antifibrotic Therapy



**C** Patients Taking Background Nintedanib Therapy



**D** Patients Taking Background Pirfenidone Therapy



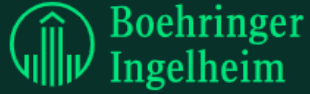
## Sekonder sonuçlarımlar üzerinde anlamlı etki yok

**Table 2.** Time-to-Event End Points up to First Database Lock.\*

End Point	Nerandomilast, 18 mg (N = 392)	Nerandomilast, 9 mg (N = 392)	Placebo (N = 393)	Hazard Ratio (95% CI)	
	<i>number with event (percent)</i>			Nerandomilast, 18 mg, vs. Placebo	Nerandomilast, 9 mg, vs. Placebo
<b>Key secondary end point</b>					
First acute exacerbation, hospitalization for a respiratory cause, or death	85 (21.7)	79 (20.2)	80 (20.4)	1.17 (0.86–1.59) <sup>†</sup>	1.03 (0.75–1.41) <sup>‡</sup>
<b>Other secondary end points</b>					
Acute exacerbation or death	50 (12.8)	51 (13.0)	49 (12.5)	1.11 (0.75–1.65)	1.12 (0.76–1.67)
Hospitalization for a respiratory cause or death	75 (19.1)	68 (17.3)	73 (18.6)	1.13 (0.82–1.56)	0.98 (0.70–1.36)
Death	21 (5.4)	26 (6.6)	28 (7.1)	0.81 (0.46–1.43)	1.03 (0.60–1.76)
Absolute decline in percentage of predicted value of FVC of >10 percentage points from baseline or death	94 (24.0)	107 (27.3)	111 (28.2)	0.84 (0.64–1.10)	0.96 (0.74–1.25)
Absolute decline in percentage of predicted value of DLco of >15 percentage points from baseline or death	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)	
<i>number of patients (percent)</i>												
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	55 (14)	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)



[About us](#) ▾

[Human Health](#) ▾

[Animal Health](#) ▾

[Science & Innovation](#) ▾

[Partnering](#) ▾

[Careers](#) ▾

[Lung Diseases](#)

[Pulmonary Fibrosis](#)

[COPD & Asthma](#)

[Scleroderma](#)

[Bronchiectasis](#)

# U.S. FDA approves Boehringer's JASCAYD® (nerandomilast tablets) as first new treatment option for adults with IPF in over a decade

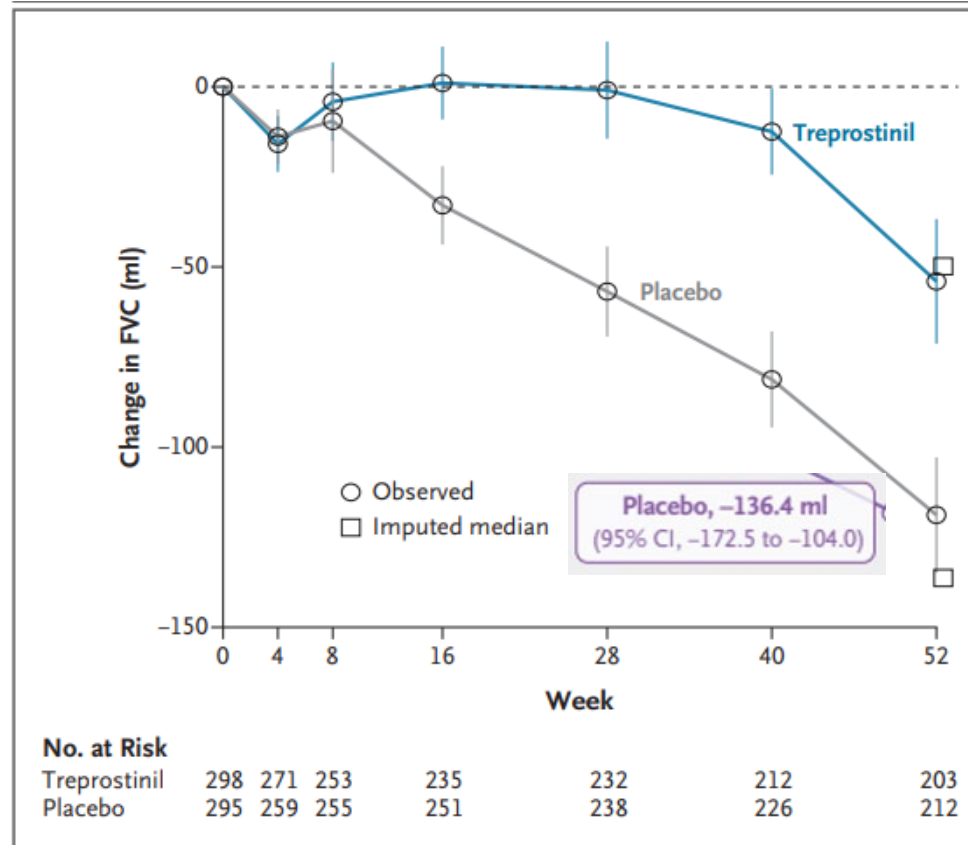
Ingelheim, Germany & Ridgefield, Connecticut, Thu, 09/10/2025 - 12:00

ORIGINAL ARTICLE

# Inhaled Treprostinil for Idiopathic Pulmonary Fibrosis

S.D. Nathan,<sup>1</sup> P. Smith,<sup>2</sup> C. Deng,<sup>2</sup> M. De Salvo,<sup>3</sup> W. Wuyts,<sup>4</sup> J. Pavie-Gallegos,<sup>5</sup>  
J.W. Song,<sup>6</sup> M.R. Kramer,<sup>7</sup> C.S. King,<sup>1</sup> J.A. Mackintosh,<sup>8</sup> D. Chambers,<sup>9</sup>  
G.V. Miranda,<sup>10</sup> N. Breytenbach,<sup>2</sup> L. Peterson,<sup>2</sup> H. Bell,<sup>2</sup> K.R. Flaherty,<sup>11</sup> J. Behr,<sup>12-14</sup>  
and V. Cottin,<sup>15,16</sup> for the TETON-2 Trial Investigators\*

## 52 haftanın sonunda FVC kaybı Treprostinil kullananlarda daha az



**Figure 2. Change over Time in Absolute Forced Vital Capacity.**

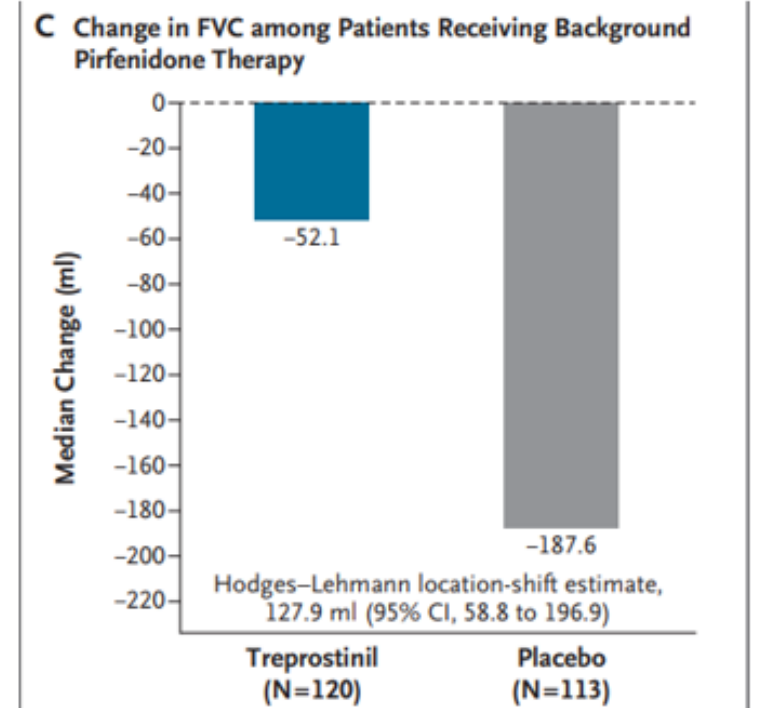
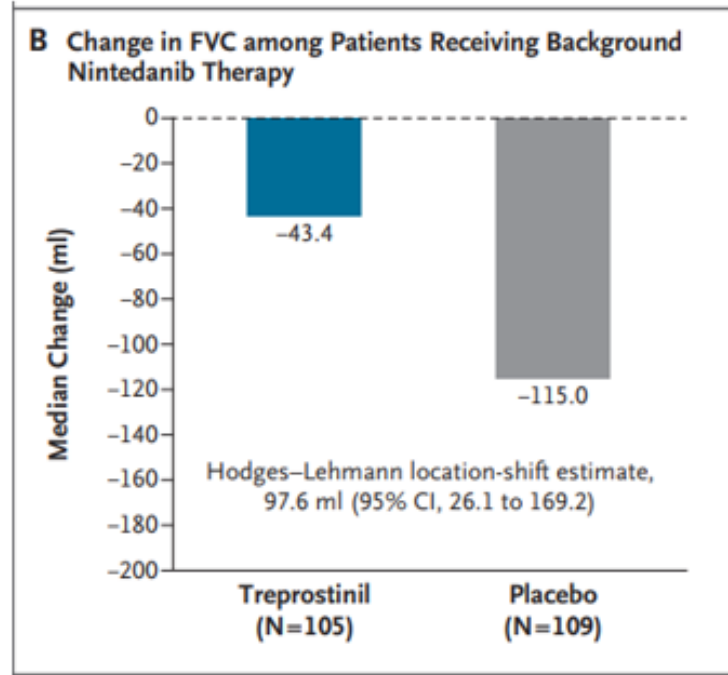
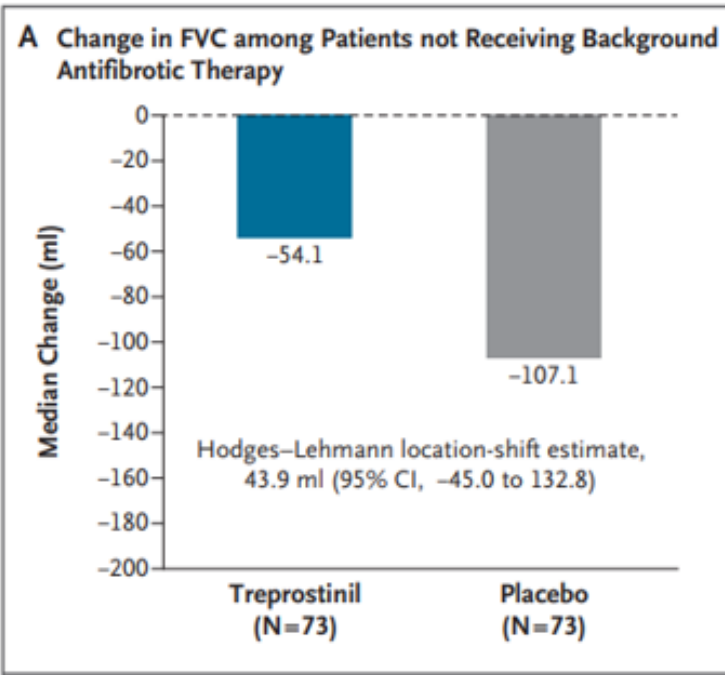
Shown are changes from baseline in the absolute forced vital capacity (FVC) over the 52-week trial period. The data include values obtained at trial visits, as well as the median calculated with imputed values at week 52.

Treprostinil, -49.9 ml  
(95% CI, -79.2 to -19.5)

Between-group difference, 95.6 ml (95% CI, 52.2–139.0);  $P < 0.001$

Placebo, -136.4 ml  
(95% CI, -172.5 to -104.0)

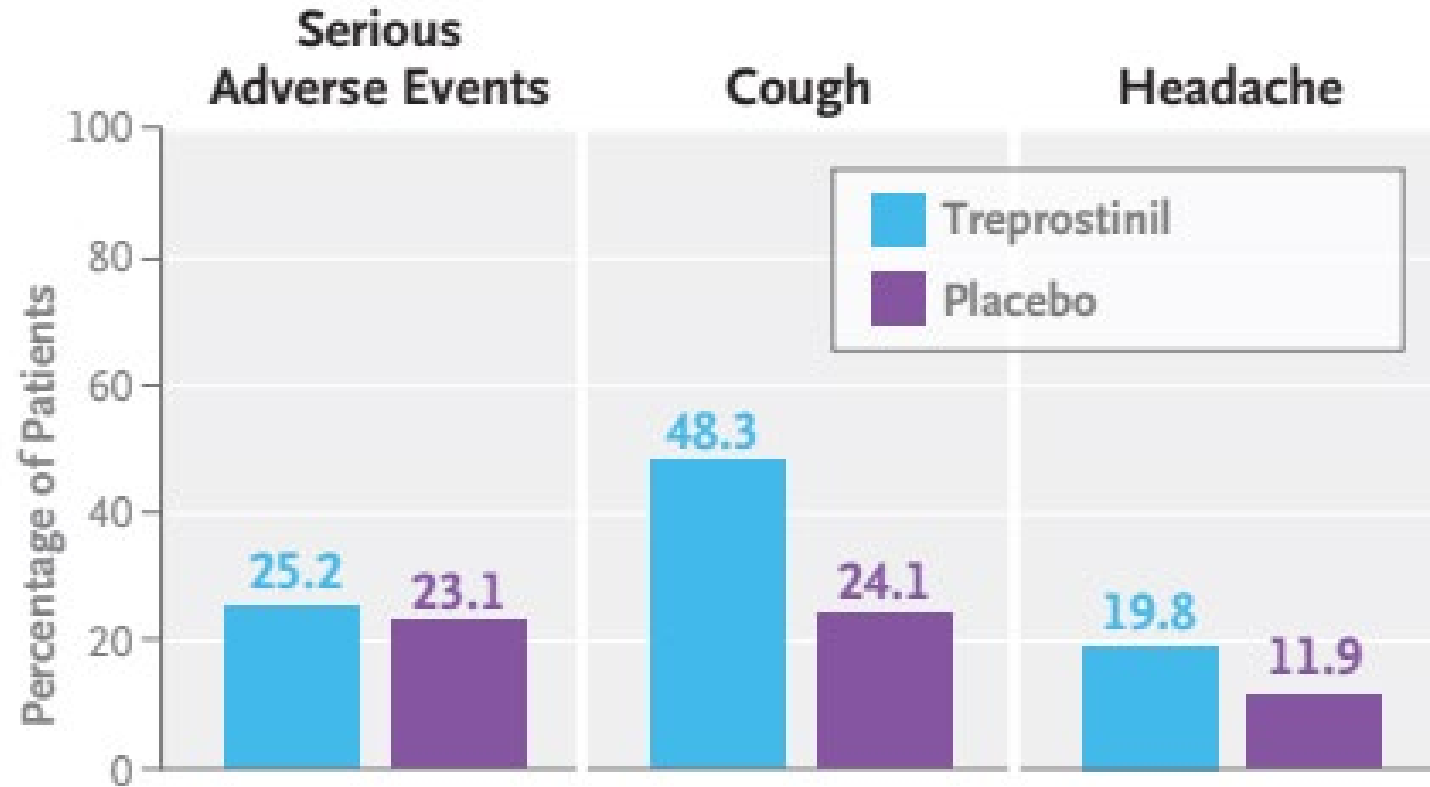
# Antifibrotik kullananlarda/kullanmayanlarda benzer etkinlik




**Table 2. Primary and Secondary End Points.**

End Point	Treprostinil (N = 298)	Placebo (N = 295)	Hodges–Lehmann Estimate (95% CI)*	Hazard Ratio (95% CI)†
<b>Primary end point</b>				
Median estimated change in absolute FVC, baseline to week 52 (95% CI) — ml‡	−49.9 (−79.2 to −19.5)	−136.4 (−172.5 to −104.0)	95.6 (52.2 to 139.0)§	
<b>Secondary end points</b>				
Clinical worsening — no. of patients (%)¶				
Any clinical-worsening event	81 (27.2)	115 (39.0)		0.71 (0.53 to 0.95)
Death from any cause	4 (1.3)	3 (1.0)		
Hospitalization due to respiratory cause	30 (10.1)	38 (12.9)		
Relative decline of ≥10% in percentage of predicted FVC	47 (15.8)	74 (25.1)		
Exacerbation of IPF — no. of patients (%)	9 (3.0)	17 (5.8)		0.54 (0.24 to 1.22)
Death by week 52 — no. of patients (%)	19 (6.4)	24 (8.1)		0.77 (0.42 to 1.41)
Median estimated change in % of predicted FVC, baseline to week 52 (95% CI) — percentage points	−1.4 (−2.2 to −0.5)	−3.8 (−4.8 to −3.1)	2.7 (1.5 to 4.0)	
Median estimated change in K-BILD total score, baseline to week 52 (95% CI)‡**	−1.0 (−1.9 to 0.0)	−2.6 (−3.7 to −0.8)	2.3 (0.5 to 4.1)	
Median estimated change in % of predicted DLco, baseline to week 52 (95% CI) — percentage points‡	−2.8 (−4.1 to −2.0)	−4.1 (−5.5 to −3.2)	1.9 (0.1 to 3.8)	

**Ciddi yan etki plasebo ile benzer**



# Deupirfenidone Compared with Pirfenidone and Placebo in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (ELEVATE-IPF): a Phase 2b Randomized Placebo-Controlled Trial

Toby M Maher, M.D. Ph.D , Mark J Hamblin, M.D, Won-Il Choi, M.D., Ph.D, Amy Hajari Case, M.D, Ioannis P Tomos, M.D., Ph.D, Argyrios E Tzouvelekis, M.D., Ph.D, Jessica E Shore, R.N, Ph.D, Miguel A Bergna, M.D, David Golod, Ph.D, Eric Elenko, Ph.D ... [Show more](#)

*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, aamag155,

<https://doi.org/10.1093/ajrccm/aamag155>

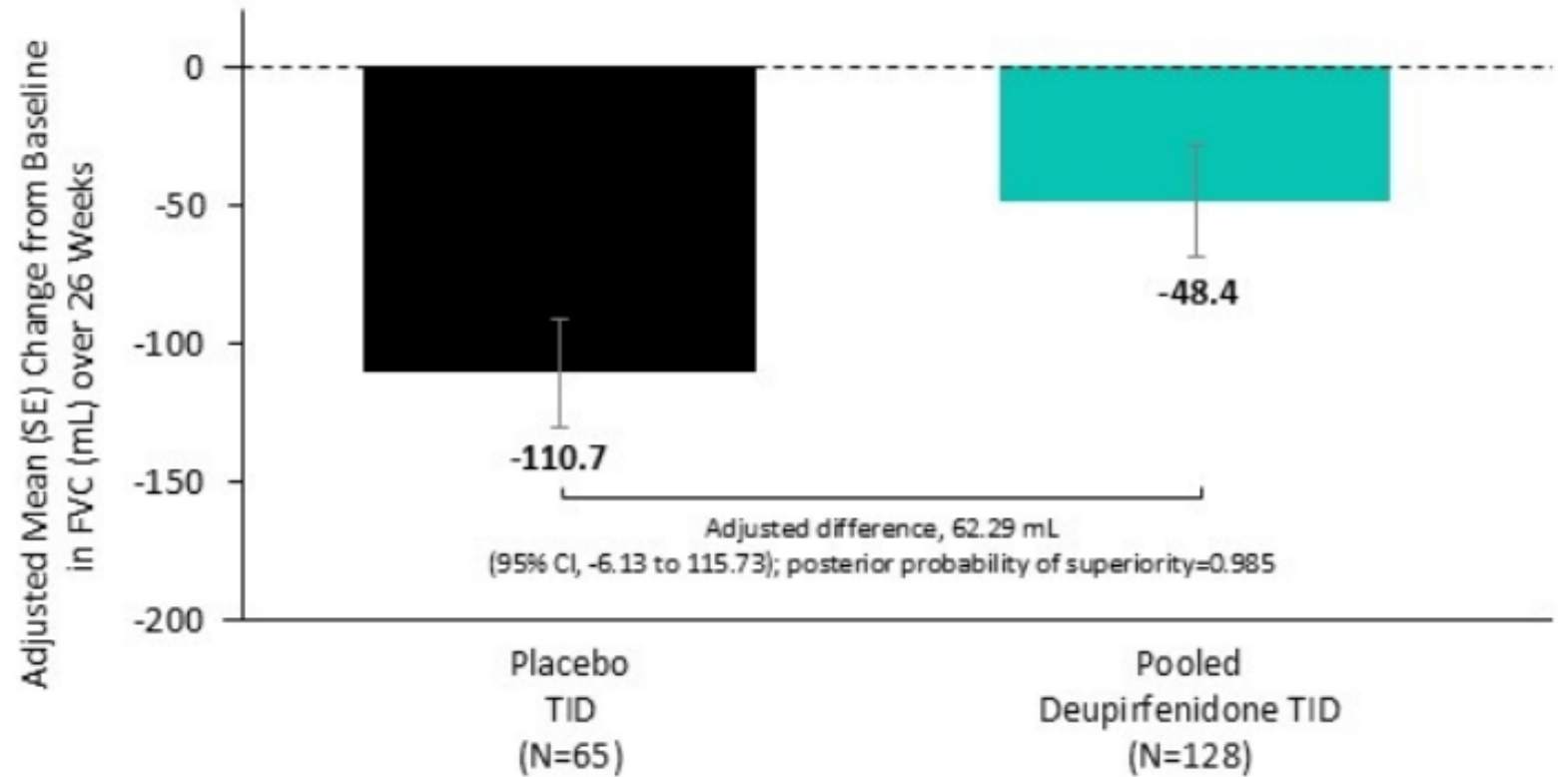
**Published:** 02 April 2026

**Article history** ▼

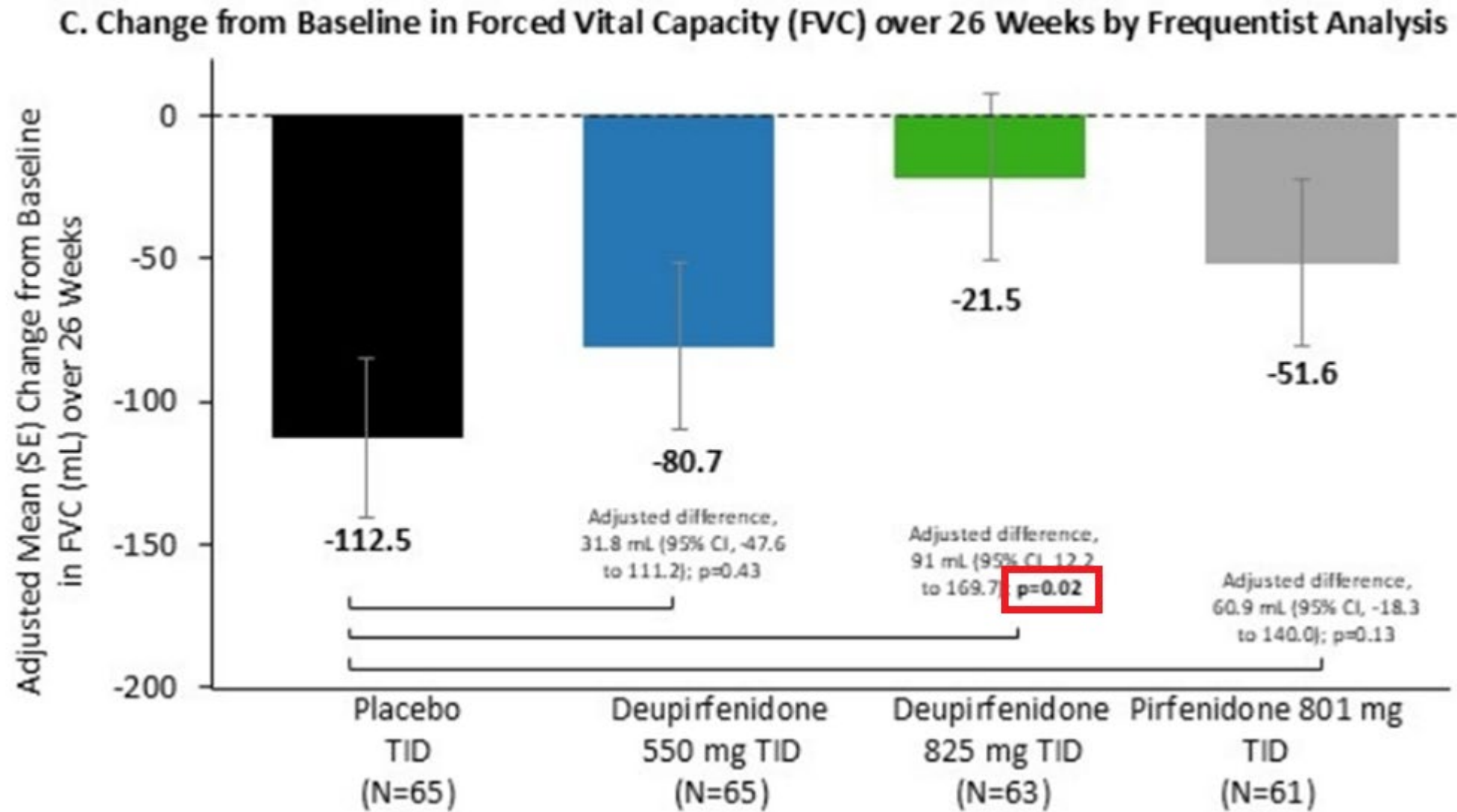
## Deupirfenidone plaseboya kıyasla FVC'de daha az azalmaya neden oluyor

1:1:1:1 randomizasyon  
550 mg TID deupirfenidone  
(n=65)  
825 mg TID deupirfenidone  
(n=63)  
801 mg TID pirfenidone  
(n=61)  
Plasebo (n=65)  
Primer sonlanım: 26.  
haftada FVC değışikliği

A. Change from Baseline in Forced Vital Capacity (FVC) over 26 Weeks by Bayesian Analysis



# 825 mg TID Deupirfenidone kullananlarda plaseboya göre FVC kaybı anlamlı derecede az



Adverse Event during Treatment, Including the 28 Day Follow-up Period, According to Treatment Arm.

Adverse Event <sup>a</sup>	Placebo TID (N=65) n (%)	Pirfenidone 801 mg TID (N=63) n (%)	Deupirfenidone 550 mg TID (N=65) n (%)	Deupirfenidone 825 mg TID (N=64) n (%)
<b>Gastrointestinal disorders</b>	16 (24.6)	33 (52.4)	23 (35.4)	34 (53.1)
Nausea	5 (7.7)	17 (27.0)	11 (16.9)	13 (20.3)
Dyspepsia <sup>f</sup>	2 (3.1)	14 (22.2)	8 (12.3)	9 (14.1)
Diarrhea	6 (9.2)	7 (11.1)	7 (10.8)	5 (7.8)
Abdominal pain <sup>f</sup>	3 (4.6)	5 (7.9)	4 (6.2)	9 (14.1)
Constipation	1 (1.5)	4 (6.3)	1 (1.5)	3 (4.7)
Vomiting	0 (0)	2 (3.2)	5 (7.7)	1 (1.6)
<b>Respiratory disorders</b>	23 (35.4)	12 (19.0)	13 (20.0)	15 (23.4)
Cough	7 (10.8)	3 (4.8)	1 (1.5)	8 (12.5)
IPF	10 (15.4)	2 (3.2)	3 (4.6)	4 (6.3)
Dyspnea	4 (6.2)	3 (4.8)	2 (3.1)	1 (1.6)

In conclusion, in this active- and placebo-controlled, dose-finding, phase 2b trial, treatment with deupirfenidone 825 mg TID preserved lung function and demonstrated a favorable safety profile in patients living with IPF.

# ATLAS Study: Phase 1B with AP01

Interstitial lung disease



OPEN ACCESS

Original research

## Inhaled pirfenidone solution (AP01) for IPF: a randomised, open-label, dose–response trial

Alex West,<sup>1</sup> Nazia Chaudhuri,<sup>2</sup> Adam Barczyk,<sup>3</sup> Margaret L Wilsher,<sup>4</sup> Peter Hopkins,<sup>5</sup> Ian Glaspole,<sup>6</sup> Tamera Jo Corte,<sup>7,8</sup> Martina Šterclová,<sup>9</sup> Antony Veale,<sup>10</sup> Ewa Jassem,<sup>11</sup> Marlies S Wijsenbeek,<sup>12</sup> Christopher Grainge,<sup>13</sup> Wojciech Piotrowski,<sup>14</sup> Ganesh Raghu,<sup>15,16,17</sup> Michele L Shaffer,<sup>18</sup> Deepthi Nair,<sup>18</sup> Lisa Freeman,<sup>18</sup> Kelly Otto,<sup>18</sup> A Bruce Montgomery<sup>18</sup>

To cite: West A, Chaudhuri N, Barczyk A, *et al.* *Thorax* 2023;**78**:882–889.

50mg QD (n=45) vs 100mg BID (n=46) inhaler pirfenidon kullanılan açık etiketli çalışma  
Oral pirfenidone veya nintedanib kullanmayan İPF hastaları  
FVC %40-90, DLco %30-90, FEV1/FVC ≥ %70



## COMPLETED

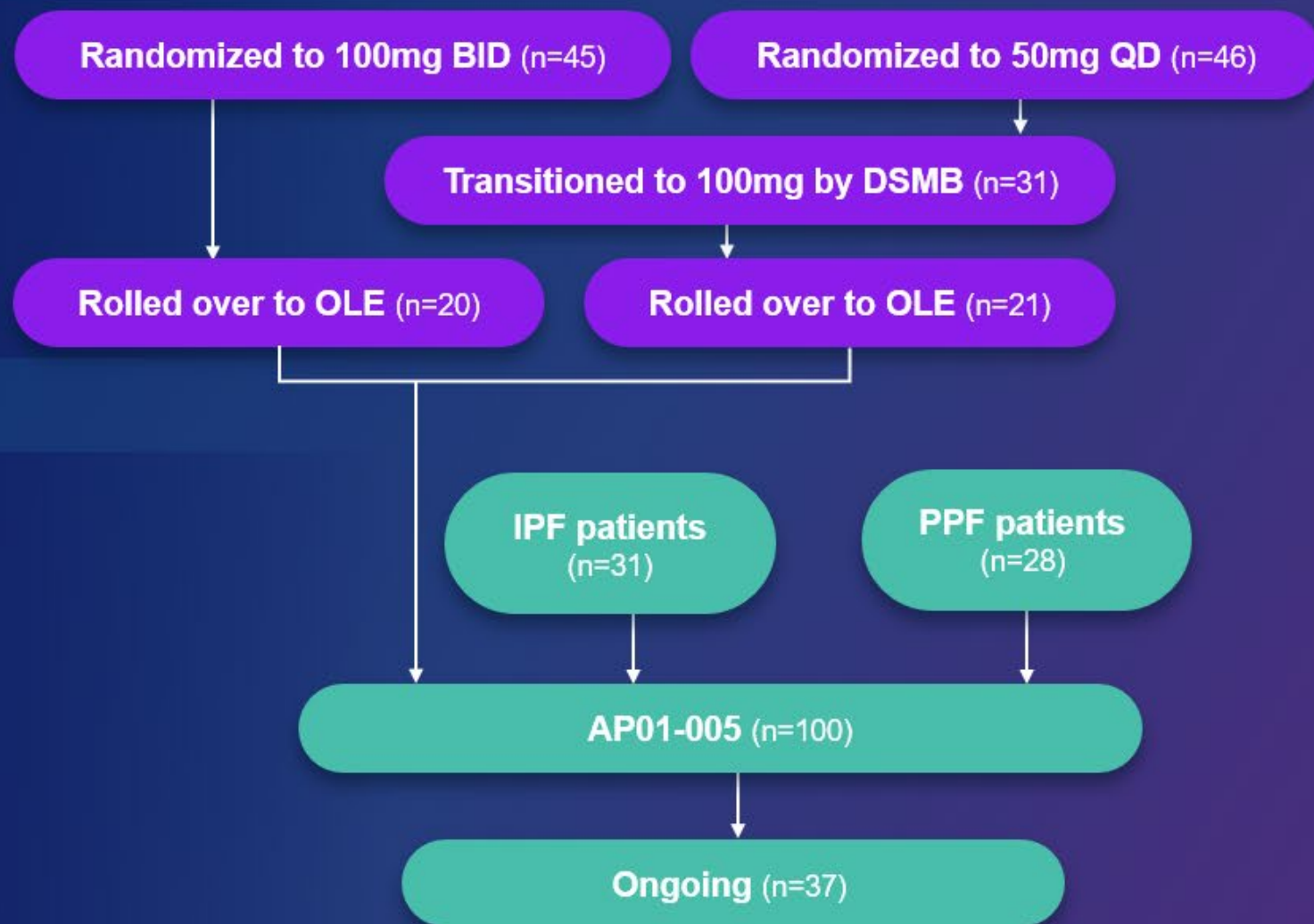
### ATLAS Trial in IPF Patients

- Study complete
- Data published in *Thorax* in March 2023

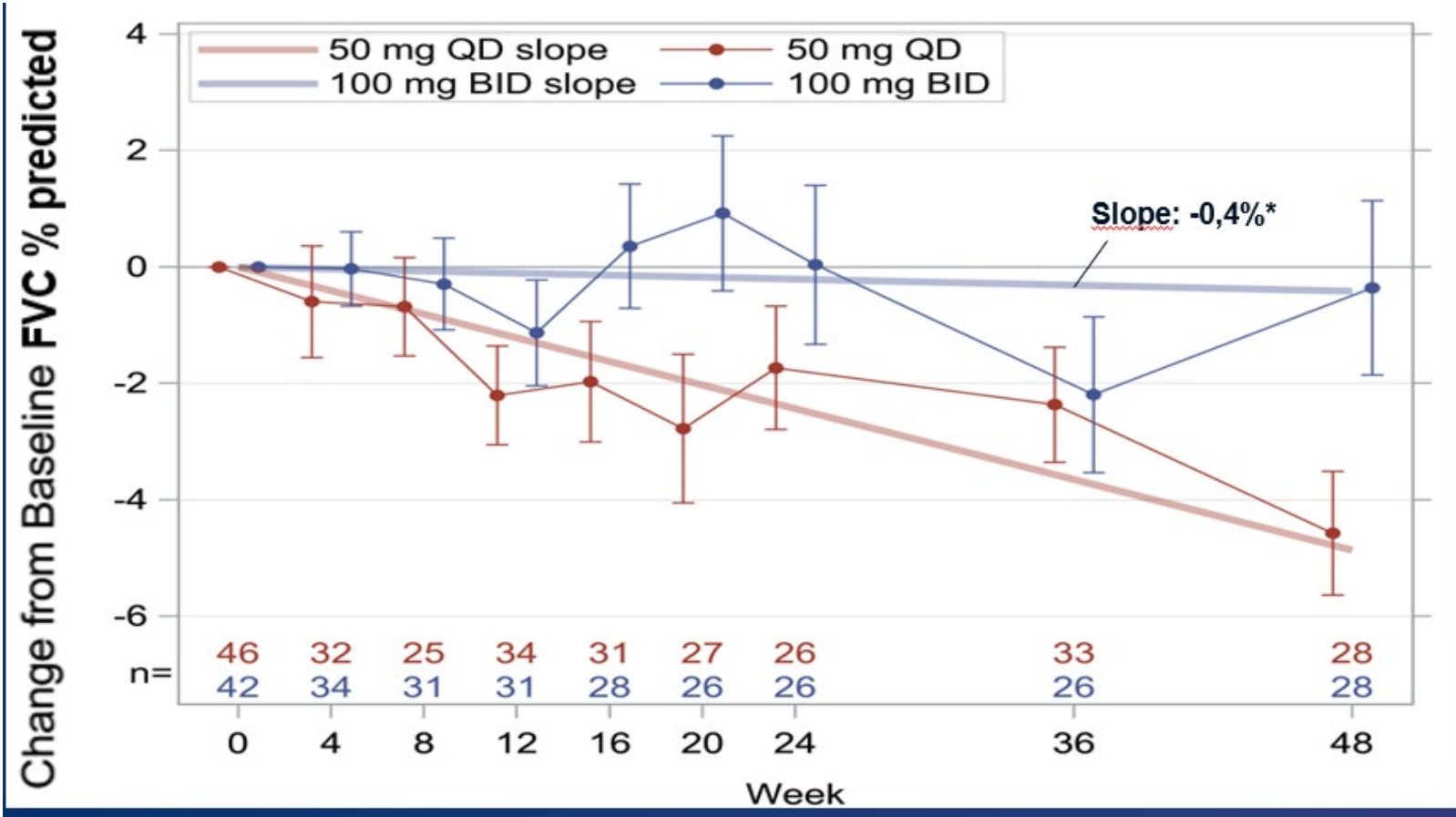
## ONGOING

### Open-Label Extension (OLE) / Compassionate Use IPF & ILD Trial

- All patients on 100 mg BID dose
- Initiated June 2021
- Some patients from ATLAS on AP01 for 4.5+ years



# 100 mg BID AP01 FVC değerinde stabilizasyon sağlıyor

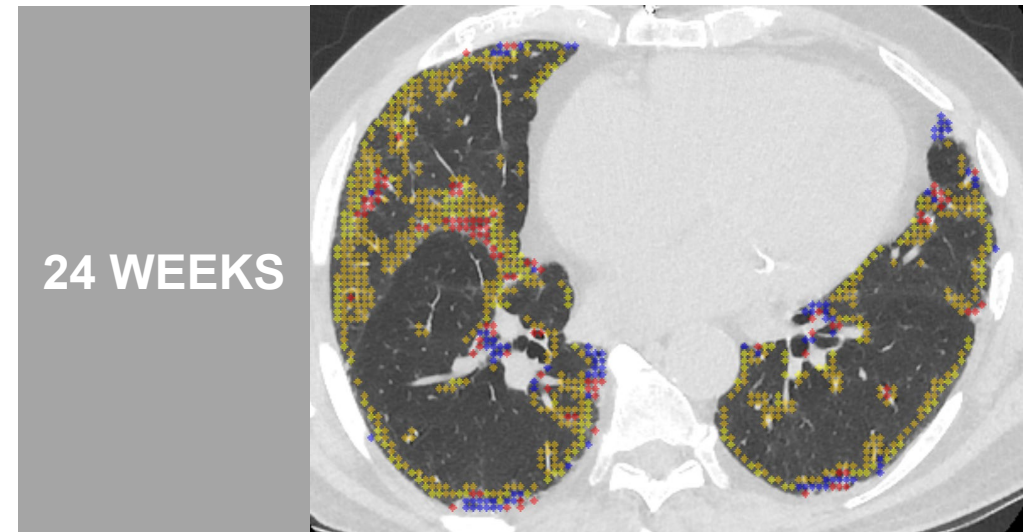
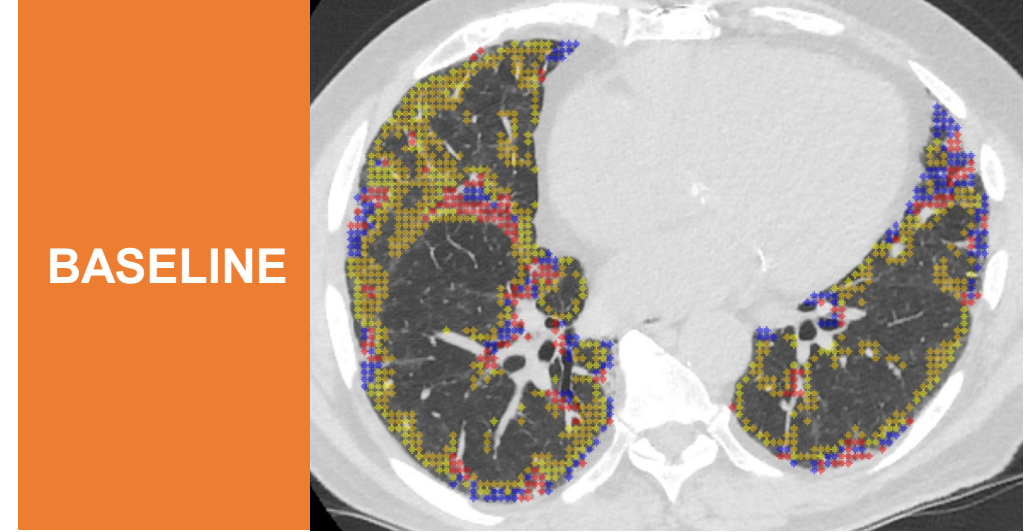


# İnhaler Pirfenidone oral antifibrotikler ile karşılaştırıldığında 1 yıllık FVC kaybını azaltmada daha etkili

	Avalyn AP01		Oral pirfenidone				Oral nintedanib							
Indication	IPF		IPF	IPF	IPF	IPF	IPF	IPF	IPF	PPF				
Trial	ATLAS <sup>1</sup>		CAPACITY-1 <sup>2</sup>	CAPACITY-2 <sup>2</sup>	ASCEND <sup>3</sup>	INPULSIS-1 <sup>4</sup>	INPULSIS-2 <sup>4</sup>	INPULSIS-2 <sup>4</sup>	INBUILT <sup>5</sup>					
FVC decline 1 year (mL)	-188	-34	-350	-181	-274	-220	-265	-240	-115	-114	-207	-188	-81	
Arm	50 mg QD	100 mg BID	Placebo	Pirfenidone 801 mg TID	Placebo	Pirfenidone 801 mg TID	Placebo	Pirfenidone 801 mg TID	Placebo	<u>Nintedanib</u> 150 mg BID	Placebo	<u>Nintedanib</u> 150 mg BID	Placebo	<u>Nintedanib</u> 150 mg BID
# of patients	46*	42*	174	174	173	171	277	278	204	309	219	329	331	332

**100 mg BID doz alanların %70'inde YRBT'de fibrozis alanları azalıyor/stabil kalıyor**

	<b>BASELINE</b>	<b>24 WEEKS</b>
<b>Whole Lung Volume</b>	<b>3.9L</b>	<b>4.1L</b>
<b>QLF</b>	<b>15.2%</b>	<b>11.0%</b>
<b>QLF Volume</b>	<b>600.0mL</b>	<b>449.4mL</b>

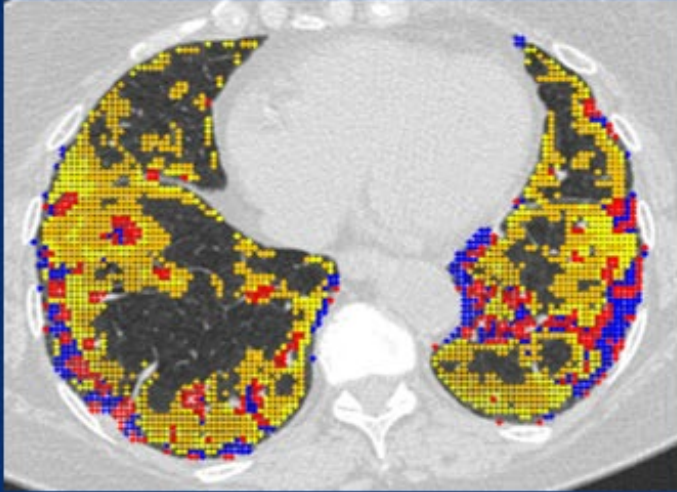


QLF= Kantitatif akciğer fibrozisi

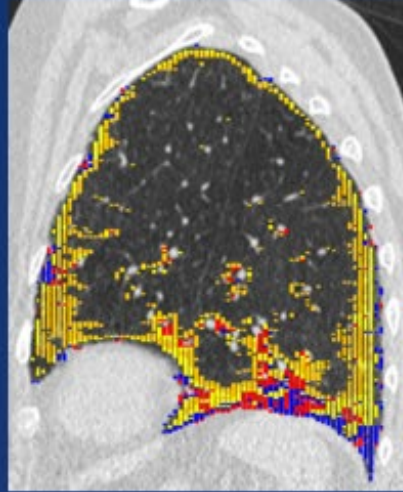
100 mg BID doz alanların YRBT'de buzlu cam alanları azalıyor/stabil kalıyor

BASELINE

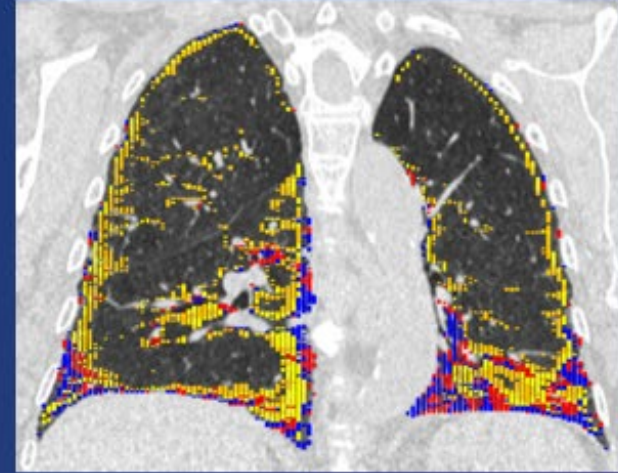
Axial



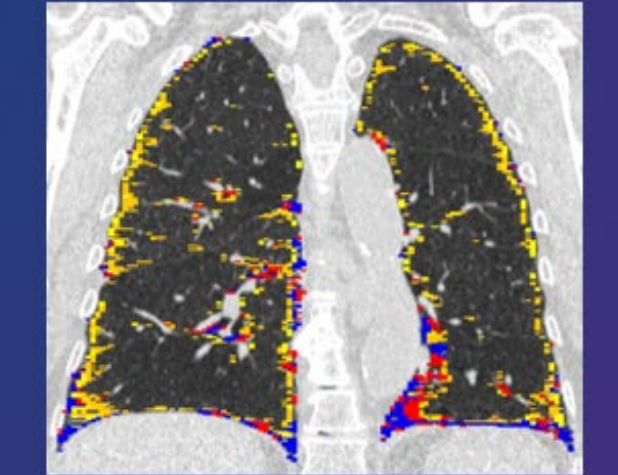
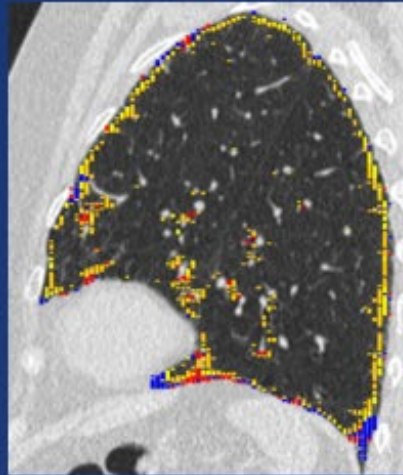
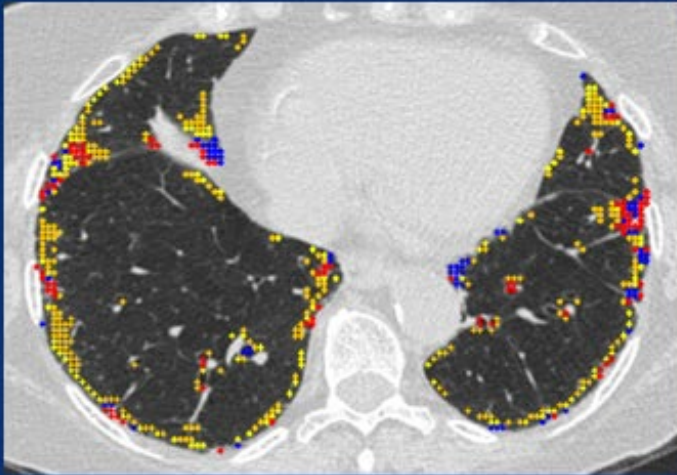
Coronal



Sagittal



24 WEEKS

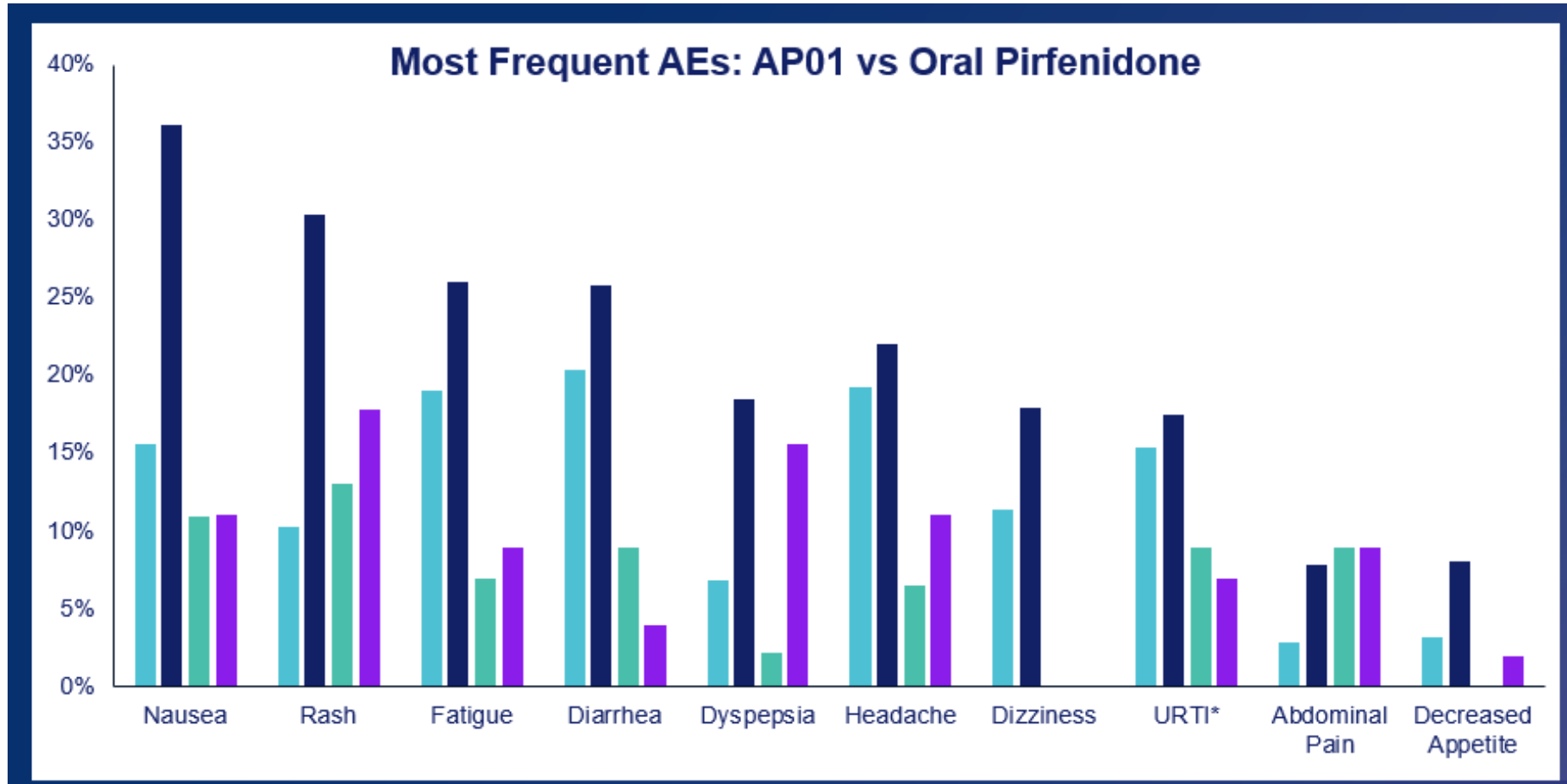


● Ground Glass (QGG)

● Reticulation (QLF)

● Honeycombing (QHC)

## Oral pirfenidone tedavisine kıyasla daha iyi tolere ediliyor



Pooled Historic Data<sup>1-3</sup>

Oral Placebo (n=624)
Oral Pirfenidone, 801mg TID (n=623)

AP01-002 ATLAS Trial<sup>4</sup>

AP01 (Inhaled Pirfenidone), 50mg QD (n=46)
AP01 (Inhaled Pirfenidone), 100mg BID (n=45)

# AP02, inhaler Nintedanib

A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics After Single or Repeat Twice-daily Doses of AP02, a Nebulized Formulation of Nintedanib

M. Palacios<sup>1</sup>, R. Boone<sup>1</sup>, S. Pham<sup>1</sup>, H. M. Lazarus<sup>1</sup>, C. S. Conoscenti<sup>1</sup>, and M. Rhodes<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Avalyn Pharma Inc., Cambridge, MA, United States.



## Phase 1 Pt A: Healthy Volunteer SAD



## Phase 1 Pt B: Healthy Volunteer MAD (7 days)



**AP02, en yüksek dozda bile (8 mg BID) kandaki ilaç düzeyi; oral forma göre yaklaşık **10 kat daha az****

PK Parameter	MAD: Day 7			Oral	Difference from oral		
	2mg BID	4mg BID	8mg BID	150 mg	2mg BID	4mg BID	8mg BID
$C_{max}$ (ng/mL)	1.08 (83.1%)	1.94 (84.9%)	3.11 (58.7%)	32	<b>-30-fold</b>	<b>-17-fold</b>	<b>-10-fold</b>
pAUC <sub>0-24</sub> (hr*ng/mL)	6.54 (59.5%)	14.1 (55.5%)	22 (44.9%)	363	<b>-56-fold</b>	<b>-26-fold</b>	<b>-17-fold</b>

## AP02 8 mg BID iyi tolere ediliyor

	Placebo (n=6)	Cohort 6 (n=6)	Cohort 7 (n=6)	Cohort 8 (n=6)
Dose	Placebo	2 mg BID AP02	4 mg BID AP02	8 mg BID AP02
Total Number of TEAEs	0	3	3	2
Number of Subjects with $\geq 1$ TEAE	0	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)
Oral herpes	0	1 (16.7)	0	0
RTI (viral)	0	1 (16.7)	0	0
Viral Upper RTI	0	0	1 (16.7)	0
Chest discomfort	0	0	0	<u>1 (16.7)</u>
ALT increase	0	0	0	<u>1 (16.7)</u>
Arthralgia	0	0	1 (16.7)	0
Oropharyngeal pain	0	0	1 (16.7)	0
Dry skin	0	1 (16.7)	0	0

**Ciddi yan etki, bronkospazm, oksijen saturasyonunda düşme yok, FEV1, öksürük veya diyarede anlamlı değişiklik yok**

# A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial Evaluating the Safety and Efficacy of AP02 in IPF

## Hasta Popülasyonu

>40 yaş K/E

*Treatment-naive* İPF

hastaları

Daha önce oral

nintedanib/pirfenidon

kullanmış olabilir

ancak intoleran



## Primer Sonlanım:

12. hafta sonunda FVC değişikliği

## Sekonder Sonlanım:

Hastalık progresyonuna kadar geçen süre

12. haftada YRBT'de akciğer fibrozis skor

değişikliği

## Araştırma ile ilgili sonlanımlar

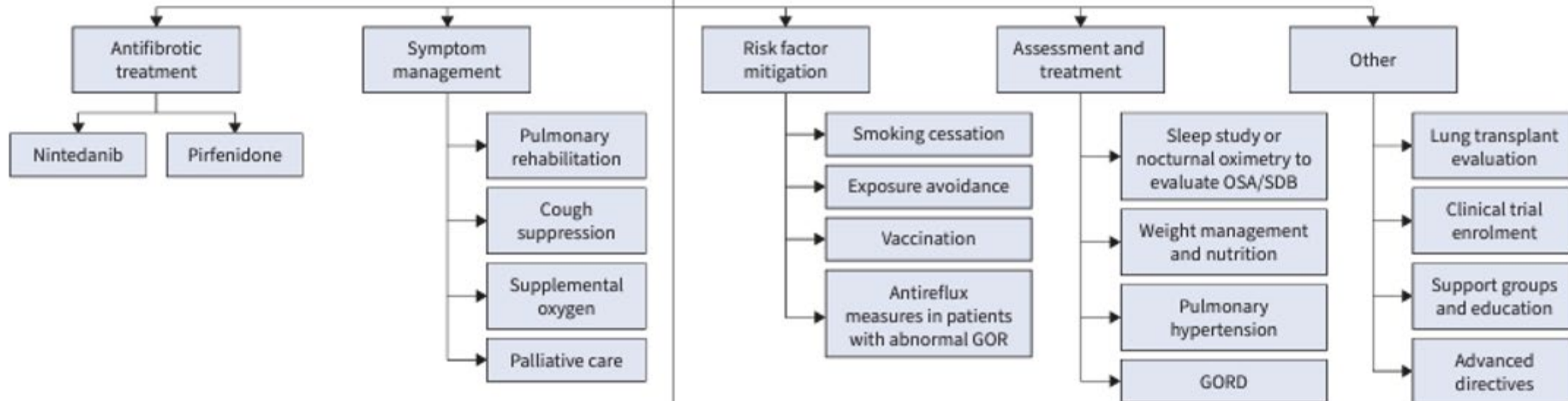
Öksürük şiddetinde rakamsal skala değişikliği

Leicester öksürük anket skorunda değişiklik

Pulmoner fibrozis ile yaşam anketinde skor değişikliği

# İPF TEDAVİSİ

## Diagnosis of IPF



## İZLEM

Monitor disease course with clinical assessment at 3–4-month intervals, including physical exam, spirometry,  $D_{LCO}$  and walk test variables

