

Terapeutickým cílem u pacientů s IBD je dosažení hluboké remise definované kombinací klinické, endoskopické a histologické inaktivity (10). Navzdory dostupnosti inovativních léků – anti-TNF, anti-integrin, anti-IL12/23p40, S1PR modulátorů a JAK inhibitorů, zůstává léčebná odpověď omezená a až 40 % pacientů selhává na první biologické léčbě. V této souvislosti se do centra pozornosti dostávají selektivní inhibitory IL23p19, mezi nimiž je mirikizumab první molekulou s registrací pro UC.

Mechanismus účinku, farmakokinetika a farmakodynamika

Mirikizumab je humanizovaná monoklonální protilátka třídy IgG4 selektivně se vážící na podjednotku p19; tím blokuje vazbu IL-23 na receptor a následnou signalizaci. Na rozdíl od ustekinumabu (anti-p40) neovlivňuje IL-12, a proto teoreticky více zachovává Th1-zprostředkovanou antimykobakteriální a antivirovou imunitu (11, 15).

Po nitrožilním či subkutánním podání vykazuje mirikizumab lineární farmakokinetiku s dávkou úměrnou expozicí v širokém rozmezí dávek (i. v. 5–2400 mg; s. c. 120–400 mg) (11, 12, 13). Eliminační poločas činí přibližně 9,3 dne jak u UC (CL 0,0229 l/h), tak u CD (CL 0,0202 l/h). Clearance je na dávce nezávislá a klinicky významně ji neovlivňují věk, pohlaví, hmotnost ani běžně užívaná IBD medikace. Co se farmakodynamiky týče, v programu UC (LUCENT) byl prokázán pozitivní vztah expozice (průměrné koncentrace) k míře klinické odpovědi a remise. Obdobná data u Crohnovy nemoci zatím nejsou k dispozici (14).

Imunogenicita mirikizumabu je nízká. U pacientů s UC vyvinulo během 52 týdnů protilátku proti léku (anti-drug antibodies, ADA) až 23 % léčených; častokrát s neutralizační aktivitou a většina měla nízký titr. Vyšší titry (~2 % pacientů) souvisely s nižšími sérovými koncentracemi a nižší pravděpodobností klinické odpovědi. U CD se ADA vyskytly přibližně u 12–13 % léčených přes 12 měsíců – převážně šlo o nízké titry, bez prokazatelného klinicky významného vlivu na účinnost či bezpečnost (15).

Dávkování mirikizumabu

U ulcerózní kolitidy se léčba zahajuje třemi intravenózními infuzemi mirikizumabu v dávce 300 mg podanými v nultém, čtvrtém a osmém týdnu (tzv. standardní indukce). Pokud ve dvanáctém týdnu přetrvává aktivita onemocnění, protokol umožňuje prodlouženou indukci, při níž lze pokračovat až třemi dalšími infuzemi (týdny 12, 16 a 20). Teprve po ukončení této intravenózní fáze pacient přechází na podkožní udržovací dávku 200 mg aplikovanou jednou za čtyři týdny. V případě sekundární ztráty odpovědi během udržování lze zcela obnovit indukční režim sestávající ze tří i. v. podání po 300 mg, na něž opět navazuje standardní podkožní léčba.

U Crohnovy choroby se používá vyšší intravenózní dávka 900 mg, která se podává v týdnech 0, 4 a 8. Po dokončení indukční fáze se pokračuje podkožním režimem 300 mg každé čtyři týdny. Možnost prodloužené indukce nebo re-indukce nebyla v randomizovaných studiích zkoumána a není pro Crohnovu chorobu schválena.

Klinická data potvrzující účinnost mirikizumabu

Účinnost mirikizumabu u ulcerózní kolitidy byla prokazována v programu LUCENT (16), který zahrnuje dvojici navazujících studií – indukční LUCENT1 (12 týdnů) a udržovací LUCENT2 (40 týdnů) – s následnou open-label prodloužující studií (LUCENT3).

V placebem kontrolované části LUCENT1 (n = 1 281) dosáhlo po 12 týdnech klinické remise (MMS modifikované Mayo, SF = 0 nebo 1, RB = 0, ES = 0 nebo 1 bez křehkosti) 24,2 % pacientů léčených mirikizumabem oproti 13,3 % při placebu (p < 0,001). Endoskopická remise (Mayo endoskopické subskóre = 0) byla zaznamenána u 36,3 % vs. 21,1 % pacientů (p < 0,001) a histologickoendoskopická remise u 22,2 % vs. 11,2 % (p < 0,001). Mirikizumab rovněž významně zlepšil počet urgentních defekací (pokles -3,1 vs. -1,5 bodu v Urgency Numeric Rating Scale; p < 0,001) a kvalitu života (IBDQ +43 bodů vs. +21 bodů).

Do udržovací studie LUCENT2 bylo randomizováno 544 respondentů z indukce. Po 52 týdnech setrvalo v klinické remisi 49,9 % pacientů na mirikizumabu oproti 25,1 % na placebu (p < 0,001). Endoskopickou remisi vykazovalo 58,6 % vs. 29,1 % a histologickoendoskopickou remisi 43,3 % vs. 21,8 %. Frekvence závažných nežádoucích příhod nepřevýšila 4 % během indukce a 10 % v udržovací léčbě, bez nových bezpečnostních signálů. Souhrnné hodnoty klíčových endpointů jsou uvedeny v tabulce 1.

Data z otevřené extenze LUCENT-3 potvrdila dlouhodobý přínos mirikizumabu v léčbě ulcerózní kolitidy. Po 104 týdnech kontinuální terapie dosáhla více než polovina pacientů klinické remise (54–70 % v závislosti na metodě imputace), přičemž udržení odpovědi bylo doloženo i v endoskopických a histologických ukazatelích. Významná část nemocných dosáhla také remise bez kortikosteroidů a zlepšení příznaků, včetně urgencye a bolesti břicha. Účinnost byla obdobná u pacientů po selhání biologické terapie i u biologicky naivních. Bezpečnostní profil zůstal příznivý, bez nových signálů oproti předchozím fázím studií (17).

Klinická data o účinnosti v léčbě Crohnovy choroby byla publikována v programu VIVID (18). V multicentrické, randomizované, aktivně kontrolované studii VIVID1 bylo 1 150 pacientů s aktivní Crohnovou chorobou randomizováno v poměru 6 : 3 : 2 k mirikizumabu, ustekinumabu nebo placebu. Mirikizumab byl podáván v indukci 900 mg i. v. (týdny 0, 4, 8) a od 12. týdne 300 mg s. c. Q4W.

Tab. 1. Klíčové end pointy programu LUCENT

End point	Mirikizumab	Placebo	Δ (p. b.) 95% CI	p
Klinická remise t12	24,2 %	13,3 %	+ 10,9	< 0,001
Endoskopická remise t12	36,3 %	21,1 %	+ 15,4	< 0,001
Klinická remise t52	49,9 %	25,1 %	+ 23,2	< 0,001
Endoskopická remise t52	58,6 %	29,1 %	+ 28,5	< 0,001
Histologickoendoskopická remise t52	43,3 %	21,8 %	+ 19,9	< 0,001