

**Tab. 2.** Klíčové endpointy studie VIVID1

End point (kompozit)	Mirikizumab	Placebo	p (Miri vs. PBO)
PRO odpověď t12 + endoskopická odpověď t52	38,0 %	9,0 %	< 0,0001
PRO odpověď t12 + CDAI remise t52	45,4 %	19,6 %	< 0,0001

PRO odpověď T12 = Patient-Reported Outcome, tj. výstup hlášený pacientem v týdnu 12

**Tab. 3.** Dávkovací schémata mirikizumabu

Indikace	Intravenózní indukce	Prodloužená indukce	Udržovací režim s. c.	Re indukce
UC	300 mg v týdnech 0, 4 a 8	3 další dávky 300 mg i. v. v týdnech 12, 16 a 20	200 mg s. c. Q4W	3 × 300 mg i. v. (0–8 t), poté 200 mg s. c.
CD	900 mg v týdnech 0, 4 a 8		300 mg s. c. Q4W	

Koprimární kompozitní endpoint (klinická odpověď v týdnu 12 + endoskopická odpověď v týdnu 52) splnilo 38,0 % pacientů léčených mirikizumabem oproti 9,0 % při placebo ( $p < 0,0001$ ). Druhý koprimární endpoint (klinická odpověď v týdnu 12 + CDAI remise v týdnu 52) dosáhlo 45,4 % vs. 19,6 % pacientů ( $\Delta 25,8$  p. b.;  $p < 0,0001$ ).

Ve srovnání s ustekinumabem prokázal mirikizumab noninferioritu v dosažení CDAI remise (54,1 % vs. 48,4 %) a trendově vyšší endoskopickou odpověď (48,4 % vs. 46,3 %). Incidence vážných infekcí činila 2,2 % (mirikizumab), 2,9 % (ustekinumab) a 2,8 % (placebo); u mirikizumabu nebylo hlášeno žádné s léčbou související úmrtí.

Detailní numerické údaje shrnuje tabulka 2.

## Bezpečnost

Souhrnná analýza klinických programů LUCENT (UC) (6) a VIVID1 (CD) (7) zahrnující 2 431 pacientoroků expozice ukázala, že celková incidence závažných nežádoucích příhod (SAE) činila 10,1/100 PY, což je srovnatelné s placebem (11,3/100 PY). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly infekce horních cest dýchacích ( $\leq 9$  %), nazofaryngitida a covid-19, převážně mírného průběhu. Závažné infekce se vyskytly u 1,8 % pacientů léčených mirikizumabem, oproti 2,7 % při placebo a 2,0 % při ustekinumabu (17, 19). Během sledování nebyl zaznamenán žádný případ oportunní mykózy, reaktive latentní tuberkulózy ani progresivní multifokální leukoencefalopatie.

Ve srovnání s antiTNF protilátkami (infliximab, adalimumab) je riziko závažných bakteriálních infekcí a hospitalizační mortality při léčbě mirikizumabem nižší, jak ukazuje nepřímá srovnávací analýza bezpečnosti biologik u IBD (21). Výskyt závažných infekcí při léčbě vedolizumabem (antiintegrin) se pohybuje okolo 1/100 PY, což je obdobné jako u mirikizumabu (17, 19, 20). Dosud nebyl popsán případ PML, známý rizikový faktor příbuzného natalizumabu. Bezpečnostní profil mirikizumabu je prakticky totožný s ustekinumabem; obě molekuly nevykazují zvýšenou incidenci malignit ani MACE. U ustekinumabu jsou však ve farmakovigilančních databázích sporadické případy nemelanomových kožních nádorů (15). Na rozdíl od JAK inhibitorů (tofacitinib, upadacitinib, filgotinib) postrádá mirikizumab signál pro žilní tromboembolickou chorobu, závažné kardiovaskulární události či herpetické infekce, které omezují použití JAK inhibitorů u starších a polymorbidních pacientů.

Tato data potvrzují, že mirikizumab nabízí příznivý bezpečnostní profil srovnatelný či lepší než stávající biologické a malé molekuly a je vhodnou volbou pro pacienty i s vyšším rizikem infekčních nebo kardiovaskulárních komplikací.

## Komparace mirikizumabu s ustekinumabem a dalšími inhibitory IL-23p19

Nepřímé srovnání (network metaanalysis) naznačuje srovnatelnou indukční efektivitu mirikizumabu a risankizumabu v CD (21). Oproti ustekinumabu je mirikizumab selektivnější (neblokuje IL12), dosahuje vyšší redukce symptomu střevních urgencí a prokazuje rychlejší zlepšení kvality života (22, 23).

## Mirikizumab v terapii IBD

Mirikizumab v léčbě ulcerózní kolitidy je nyní schválen ve druhé linii po selhání nebo intoleranci předchozí biologické léčby, jako je např. antiTNF terapie (16). Existují argumenty, které odůvodňují použití mirikizumabu jako léku právě již v druhé linii.

U pacientů s Crohnovou chorobou rezistentních na anti-TNF terapii dochází ke zvýšení počtu na apoptózu-rezistentních TNFR2+IL-23R+ T-buněk ve střevní sliznici, která je spojena se zvýšenou expresí IL-23 receptorů (24). Tím lze vysvětlit dobrou účinnost právě u této podskupiny pacientů. Krátký eliminační poločas a nízká imunogenita umožňují bezproblémový přechod z antiTNF terapie bez nutnosti washout intervalu, což zjednodušuje sekvenční postup a minimalizuje riziko vzplanutí. Kromě toho poskytuje mirikizumab rychlou a klinicky relevantní úlevu od urgentních defekací.

## Praktické aspekty léčby

Jak již bylo zmíněno výše, léčba mirikizumabem probíhá ve dvou fázích – iníciální intravenózní indukci následuje subkutánní udržovací léčba. Dávkovací režim se liší dle indikace (ulcerózní kolitida vs. Crohnova choroba), nicméně v obou případech se subkutánní aplikace provádí pacientem v domácím prostředí po odpovídající edukaci. Aplikáční forma je uživatelsky přívětivá – jedná se o předplněné pero s jednoduchou manipulací. Většina pacientů zvládá samostatnou aplikaci bez obtíží.

Před zahájením léčby je doporučeno provést standardní vstupní screening: testování na latentní tuberkulózu, hepatitidy B a C, HIV, laboratorní parametry včetně krevního obrazu, jaterních testů a zánětlivých markerů. Monitorace během léčby zahrnuje pravidelné laboratorní kontroly (zpravidla à 3 měsíce) a hodnocení účinnosti terapie – klinické skóre (např. Mayo skóre), fekální kalprotektin a CRP, případně kontrolní endoskopické vyšetření.

V současnosti je v ČR mirikizumab hrazen pouze pro léčbu středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů po selhání nebo