

Mirikizumab – začátek nové éry protilátek proti interleukinu 23 v léčbě idiopatických střevních zánětů

doc. MUDr. Martin Bortlík, Ph.D. Gastroenterologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a. s.; Interní klinika, 1. LF UK a ÚVN, Praha; Farmakologický ústav, 1. LF UK, Praha; Zdravotně sociální fakulta JU, České Budějovice

Souhrn: Článek seznamuje čtenáře se základními farmakologickými charakteristikami nového zástupce protilátek proti interleukinu 23 mirikizumabu. V další části jsou uvedena data z registračních klinických studií a informace zaměřené na účinnost a bezpečnost mirikizumabu a jeho specifické klinické charakteristiky.

Klíčová slova: mirikizumab, ulcerózní kolitida, střevní urgence, studie LUCENT

Mirikizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG₄ proti interleukinu 23 (anti-IL-23) produkovaná v ovariálních buňkách křečička čínskému technologii rekombinantní DNA. Selektivně se váže na podjednotku p19 tohoto cytokinu a inhibuje jeho interakci s receptorem pro IL-23. Farmakologicky řadíme mirikizumab mezi imunosupresiva, přesněji inhibitory interleukinů. Jeho ATC kód je L04AC24 [1].

Složení

Lék je dodáván ve dvou formách. Ve formě infuzního roztoku obsahuje jedna lahvička 300 mg mirikizumabu v 15 ml roztoku (20 mg/ml). Výsledná koncentrace roztoku po naředění je 1,2–6 mg/ml. Jedna předplněná injekční stříkačka nebo pero pro subkutánní podání pak obsahují 100 mg mirikizumabu v 1 ml roztoku.

Roztok pro podkožní podání i koncentrát pro infuzi jsou čiré a bezbarvé až světležluté tekutiny s pH přibližně 5,5 a osmolaritou přibližně 300 mOsm/l.

Farmakologické vlastnosti

Mechanismus účinku a farmakodynamika mirikizumabu

Vazbou na podjednotku p19 blokuje mirikizumab interakci IL-23 s příslušným receptorem a potlačuje fyziologické účinky tohoto cytokinu. IL-23 je heterodimerický regulační cytokin složený z unikátní podjednotky p19 a další podjednotky p40, kterou sdílí společně s molekulou IL-12. Vazba IL-23 na jeho receptor aktivuje systém Janus kináz (JAK), zejména JAK2 a tyrosinkinázu 2 (TYK2) a následný přenos signálu do buněčného jádra.

Výsledkem je transkripce genů, jejichž produkty stimulují diferenciaci, expanzi a přežívání subpopulací prozánětlivých T lymfocytů (např. T_H 17 a buněk T_C 17) a dalších podskupin nespecifických imunitních buněk produkujících efektorové cytokiny, zejména prozánětlivě působící IL-17A, IL-17F a IL-22. Blokáda IL-23 má proto potenciál normalizovat tvorbu těchto cytokinů a potlačovat celkovou zánětlivou aktivitu v organismu. Terapeutická blokáda IL-12/23 prostřednictvím inhibice podjednotky p40 je efektivní v léčbě Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy a je využívána v klinické praxi (ustekinumab) [1, 2].

Protizánětlivé působení mirikizumabu vede ke zmírnění klinických příznaků střevního zánětu (průjem, bolesti břicha, urgence, krvácení z konečníku), zlepšuje či normalizuje endoskopický obraz zánětu a významně snižuje hladiny zánětlivých parametrů – fekálního kalprotektinu a C-reaktivního proteinu (CRP).

Účinky mirikizumabu byly verifikovány i na molekulární úrovni. Analýza produktu transkripce genů (tj. RNA) ve slizničních vzorcích odebíraných v průběhu klinických studií ukázala, že u pacientů odpovídajících na léčbu mirikizumabem dochází k významnému potlačení exprese genů souvisejících se zánětlivou aktivitou. Naproti tomu exprese genů asociovaných se zachováním fyziologických funkcí a morfologické integrity střevní sliznice byla u respondérů na mirikizumab významně zvýšena. Tyto změny byly patrné již v průběhu indukční fáze léčby (v týdnu 12) a u respondérů přetrvávaly i po jednom roce léčby.

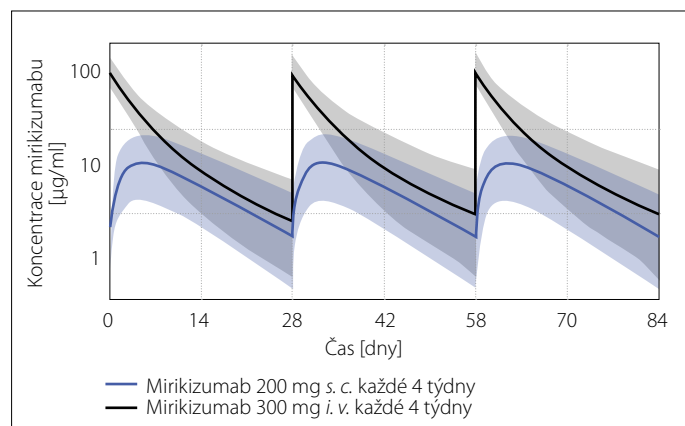
Velmi dobře korelovaly s hodnotami klinických parametrů aktivity UC (např. Mayo skóre) a histopatologickou aktivitou (např. Robartsův histopatologický index). Navíc se ukazuje, že léčba mirikizumabem potlačuje významně expresi i těch genů, jejichž aktivita zůstává nezměněna u pacientů neodpovídajících (primárně či sekundárně) na protilátky proti tumor nekrozuujícímu faktoru (TNF) nebo JAK inhibitory (např. geny pro dráhu IL-1β a IL-6). Lze tak spekulovat o možném benefitu léčby mirikizumabem i u pacientů, u nichž předchází léčba anti-TNF protilátkami a JAKi selhala [3, 4].

Farmakokinetika

Farmakokinetika mirikizumabu byla hodnocena ve studiích fáze II a III (obr. 1). Výsledný populační farmakokinetický model má lineární, dvoukompartimentový (centrální a periferní kompartment) charakter s těmito hodnotami clearance, distribučního objemu (centrální/periferní) a biologického poločasu: 0,022 l/h, 3,11 l / 1,69 l a 9,5 dne. Biologická dostupnost po podání subkutánní dávky se pohybuje kolem 48 %, maximální koncentrace v séru je dosaženo po 2–3 dnech od aplikace. Místo vpichu léčiva nemá na absorpci mirikizumabu žádný vliv [1, 5].

Přestože ve studii Chua et al. byl zjištěn statisticky významný vliv tělesné váhy a sérového albuminu na clearance mirikizumabu, tělesné váhy na periferní distribuční objem a body-mass indexu na

Obrázek 1 Farmakokinetický model pro *i. v.* (černá linie) a *s. c.* (modrá linie) aplikovaný mirikizumab. Stínované úseky ukazují 90% interval pravděpodobnosti pro simulovaná data. Upraveno podle [5].



biologickou dostupnost léku, tento efekt byl malý a z klinického hlediska pravděpodobně nevýznamný [5]. Populační farmakokinetická analýza rovněž prokázala, že clearance kreatininu (rozsah 36,2–291 ml/min) nebo celkový bilirubin (rozsah 1,5–29 µmol/l) neměly podstatný vliv na farmakokinetiku mirikizumabu.

Stejně jako u ostatních monoklonálních protilátek třídy IgG₄ předpokládáme i u mirikizumabu, že je v katabolických drahách degradován na malé peptidy a aminokyseliny stejným způsobem jako endogenní imunoglobuliny.

Indikace

Mirikizumab je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, u nichž byla odpověď na konvenční nebo na biologickou léčbu nedostatečná (primární non-respondéři), nebo u kterých došlo ke ztrátě odpovědi (sekundární non-respondéři), nebo tuto léčbu netolerovali.

Dávkování a způsob podání

Dávkovací režim mirikizumabu má dvě části: indukční a udržovací. Indukční dávka spočívá v aplikaci 300 mg mirikizumabu formou intravenózní infuze (po dobu alespoň 30 minut) v týdnech 0, 4 a 8. Nejpozději ve 12. týdnu od zahájení léčby je třeba zhodnotit stav pacienta a v případě adekvátní odpovědi na léčbu pokračovat v udržovacím dávkování. Udržovací dávka je 200 mg mirikizumabu v subkutánní injekci (předplněná stříkačka nebo pero) každé 4 týdny. Pokud není u pacienta do 12. týdne indukčního dávkování dosaženo adekvátní léčebné odpovědi, je možné s podáváním mirikizumabu 300 mg ve formě intravenózní infuze pokračovat ve 12., 16. a 20. týdnu (tzv. prodloužená indukční léčba). Pokud je tato prodloužená indukční fáze účinná, může být zahájena udržovací subkutánní léčba od 24. týdne (200 mg *s. c.* každé 4 týdny). Není-li do 24. týdne dosaženo léčebného efektu, měla by být terapie mirikizumabem ukončena [1].

Pokud dojde ke ztrátě odpovědi v průběhu udržovací léčby, může být pacientovi podána tzv. reindukční dávka. Ta spočívá v opakování indukčního režimu, tj. 3 dávky 300 mg podávané v intravenózní infuzi každé 4 týdny. Při obnovení klinického efektu může léčba pokračovat udržovací dávkou 200 mg subkutánně

ve 4týdenním intervalu. Účinnost a bezpečnost opakované reindukční léčby nebyly dosud hodnoceny.

Kontraindikace

Kontraindikací je hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku a klinicky významné aktivní infekce.

Těhotenství a laktace

Údaje týkající se podávání mirikizumabu těhotným ženám jsou omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech neprokazují přímé či nepřímé škodlivé účinky. Z informací o ostatních monoklonálních protilátkách používaných v léčbě ulcerózní kolitidy (protilátky proti TNF, ustekinumab, vedolizumab) vyplývá, že nemají škodlivý vliv na průběh těhotenství ani na zdraví novorozenců. Rovněž nebyl pozorován negativní vliv uvedených léčiv na dlouhodobý vývoj dětí exponovaných v průběhu těhotenství [6].

Není přesně známo, v jakém množství se mirikizumab vylučuje do mateřského mléka. Víme však, že lidské IgG se vylučují do mateřského mléka v průběhu prvních několika dní po porodu, brzy poté koncentrace klesají. V průběhu tohoto krátkého období tedy nelze vyloučit expozici kojeného dítěte. S ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby mirikizumabem pro ženu je vždy třeba individuálně rozhodnout o dalším postupu.

Klinické zkušenosti

Mirikizumab byl schválen k léčbě pacientů s UC v Evropské unii v květnu 2023 a v USA v říjnu téhož roku. Jeho uvedení do klinické praxe předcházely standardní procesy klinického výzkumu, na jehož počátku byl mimo jiné předpoklad, že „selektivní“ potlačení IL-23 bez současné inhibice dráhy IL-12 (jako je tomu v případě ustekinumabu) bude efektivnější a bezpečnější nástroj v terapii imunitně zprostředkovaných zánětlivých onemocnění. Tento předpoklad dosvědčovaly například studie u pacientů s psoriázou a jinou protilátkou proti IL-23, risankizumabem [7].

Studie AMAC

Základní informace o účinnosti, bezpečnosti a dávkovacím schématu mirikizumabu v terapii UC přinesla studie AMAC [8]. Jednalo se o multicentrickou, randomizovanou a placebem kontrolovanou studii fáze II, jejímž primárním cílem bylo posoudit dosažení klinické remise v týdnu 12 u pacientů se středně a vysoce aktivní UC. Celkem 249 zařazených pacientů bylo rozděleno do 4 skupin, v nichž byly podávány mirikizumab v dávkách 50 mg, 200 mg nebo 600 mg, nebo placebo v intravenózní infuzi každé 4 týdny. Ve skupině s dávkou 50 mg a 200 mg byly navíc dávky v 8. a 12. týdnu adjustovány podle sérové hladiny léku a celková průměrná dávka tak v těchto skupinách dosáhla 100, resp. 250 mg. Poněkud překvapivě nebylo v této studii dosaženo primárního cíle u pacientů v nejvyšší dávkové skupině (600 mg). Ve skupinách s dávkou 50 a 200 mg dosáhlo klinické remise v týdnu 12 15,9 % a 22,6 % pacientů (oproti 4,8 % v placebové větvi), rozdíly byly statisticky signifikantní. V další fázi studie pokračovala léčba mirikizumabem u pacientů s iniciální odpovědí na lék v dávce 200 mg *s. c.* každé 4 nebo 12 týdnů do celkového týdne 52. Klinické remise zde

dosáhlo 46,8 %, resp. 37 % léčených pacientů. Studie AMAC navzdory nesplnění primárního cíle prokázala účinnost a bezpečnost mirikizumabu a poskytla důležité informace v oblasti dávkovacího schématu pro následující klinický program LUCENT.

Studie LUCENT-1 a LUCENT-2

Klinický program LUCENT zahrnuje navazující klinické studie fáze III, jejichž hlavním cílem bylo poskytnout relevantní data nezbytná k posouzení a případnému schválení mirikizumabu v léčbě UC (tzv. registrační studie). LUCENT-1 a LUCENT-2 byly randomizované, dvojité slepé a placebem kontrolované studie u dospělých pacientů se středně a vysoce aktivní UC [9]. Primárním cílem studií bylo dosažení klinické remise v týdnech 12 (LUCENT-1) a 52 (LUCENT-2).

Do indukční studie (LUCENT-1) bylo randomizováno 1 281 pacientů k podání mirikizumabu nebo placeba *i. v.* v infuzi v dávce 300 mg v týdnech 0, 4 a 8 (poměr 3 : 1 mirikizumab vs. placebo). Klinické remise dosáhlo 24,2 % pacientů léčených mirikizumabem oproti 13,3 % v placebové větvi, rozdíl byl statisticky signifikantní. Do udržovací studie (LUCENT-2) byli zařazeni pouze respondéři na mirikizumab z indukční fáze (544 pacientů). V poměru 2 : 1 byli randomizováni k léčbě mirikizumabem *s. c.* injekcí v dávce 200 mg nebo placebem (tzv. randomizované vysazení mirikizumabu) každé 4 týdny. V týdnu 52 (od zahájení indukční léčby) dosáhlo klinické remise 49,9 % pacientů léčených mirikizumabem a 25,1 % pacientů ve skupině s placebem, rozdíl byl statisticky vysoce signifikantní. Obzvláště důležitý je pak vysoký podíl pacientů (98 %), kteří dosáhli klinické remise bez současné léčby glukokortikoidy.

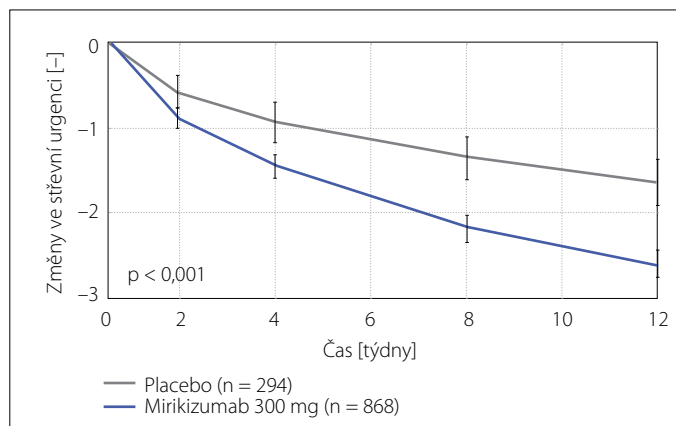
Urgence – klíčový symptom ulcerózní kolitidy

V obou studiích LUCENT byly splněny i všechny hlavní sekundární cíle. Kromě již zmíněné remise bez kortikoidů k nim patřily i dnes „standardní“ objektivní parametry – endoskopická remise a histologicko-endoskopické zlepšení, resp. remise. Zásadním přínosem studií LUCENT je ovšem fakt, že jedním z těchto sekundárních cílů byl parametr střevní urgencye. Tento symptom, v klinických studiích dosud opomíjený, je přitom jedním z klíčových projevů aktivity UC a z pohledu pacientů má zásadní vliv na kvalitu jejich života [10]. Pro jeho hodnocení byl vyvinut specifický nástroj – tzv. Urgency Numeric Rating Scale (UNRS). Jedná se o 11 bodovou škálu popisující stupeň střevní urgencye od žádné (0 bodů) po nejhorší možnou (10 bodů). Mirikizumab prokázal velmi dobrý efekt na snížení urgencye již v průběhu indukční fáze léčby, tento efekt setrval i při udržovací léčbě mirikizumabem [11].

Prodloužená indukce, reindukce

Z klinického hlediska má velký přínos fakt, že v rámci klinického programu LUCENT byla získána data dokladující efektivitu tzv. prodloužené indukce, ev. reindukce mirikizumabem [12]. V prvním případě se jednalo o skupinu pacientů neodpovídajících na standardní indukční režim (300 mg *i. v.* v týdnu 0, 4 a 8), u nichž byla tato fáze prodloužena o další 3 dávky ve stejném režimu (300 mg *i. v.* v týdnu 12, 16 a 20). Na prodlouženou indukci pozitivně odpovědělo 53,7 % pacientů, celkový podíl respondentů na standardní

Obrázek 2 Změny v parametru střevní urgencye ve studii LUCENT-1 (indukční fáze léčby). Upraveno podle [9].



a prodlouženou indukci v týdnu 24 tak přesáhl 80 %. Tzv. reindukci je pak označováno opakované podání indukčního režimu (3 dávky mirikizumabu 300 mg *i. v.* v odstupu 4 týdnů) u pacientů, u nichž dojde ke ztrátě dříve získané odpovědi na mirikizumab. Reindukční režim byl efektivní u 63,2 % pacientů, kteří na jeho konci dosáhli symptomatické odpovědi, 36,8 % jich vykazovalo dokonce symptomatickou remisi. S vysokou pravděpodobností budou oba tyto nástroje využívány v reálné klinické praxi.

Studie LUCENT-3

Tato studie navazuje na obě předchozí jako otevřená studie s pokračující aplikací mirikizumabu v dávce 200 mg *s. c.* každé 4 týdny. Dosavadní výsledky ukazují vysoký podíl pacientů se setrvalým efektem léčby. Po 2 letech léčby (týden 104 od zahájení indukční léčby) byly v remisi dvě třetiny pacientů z těch, kteří byli v remisi po jednom roce, a více než 76 % z těch, kteří po 1 roce léčby vykazovali odpověď. Za příznivý signál lze považovat i vysokou účinnost mirikizumabu i ve skupině pacientů se selháním nebo intolerancí předchozí biologické léčby [13].

Bezpečnost a snášenlivost

Výsledky dosavadních studií ukazují velmi dobrý bezpečnostní profil mirikizumabu. Výskyt nežádoucích účinků byl ve studiích LUCENT-1 a LUCENT-2 shodný ve skupině léčené aktivní látkou i placebem. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly infekce horních cest dýchacích (7,9 %, nejčastěji nazofaryngitida), bolest hlavy (3,3 %), vyrážka (1,1 %) a reakce v místě vpichu (8,7 %, udržovací období). Protilátky proti mirikizumabu se objevily u 23 % léčených pacientů, ve většině případů byly jejich titry nízké. Vyšší titry protilátek u přibližně 2 % pacientů léčených mirikizumabem byly spojeny s nízkými koncentracemi mirikizumabu v séru a sníženou klinickou odpovědí. Nebyla prokázána spojitost mezi protilátkami proti mirikizumabu a hypersenzitivitou nebo reakcemi v místě vpichu [1, 9].

Závěr

Mirikizumab je prvním zástupcem protilátek proti IL-23 selektivně působících na podjednotku p19, jenž byl schválen regulačními orgány EU a USA k léčbě pacientů se středně a vysoce

aktivní UC. Jeho vysoký terapeutický potenciál v indukční i udržovací fázi léčby a příznivý bezpečnostní profil ukazují, že tento

lék se v blízké budoucnosti stane důležitou součástí terapeutického armamentaria u pacientů s tímto chronickým onemocněním.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: doc. MUDr. Martin Bortlík, Ph.D. | Gastroenterologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s. | B. Němcové 585/54, 370 01, České Budějovice | e-mail: mbortlik@seznam.cz

- 1 SPC Omvoh, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/omvoh-epar-product-information_cs.pdf, vyhlédáno 18. 3. 2024.
- 2 Novello, D. – Mager, R. – Roda, G., et al.: The IL23-IL17 Immune Axis in the treatment of ulcerative colitis: successes, defeats, and ongoing challenges. *Front Immunol*, 2021, 12, 611256.
- 3 Steere, B. – Schmitz, J. – Powell, N., et al.: Mirikizumab regulates genes involved in ulcerative colitis disease activity and anti-TNF resistance: results from a phase 2 study. *Clin Transl Gastroenterol*, 2023, 14, e00578.
- 4 Johnson, T. – Steere, B. – Zhang, P., et al.: Mirikizumab-induced transcriptome changes in ulcerative colitis patient biopsies at week 12 are maintained through week 52. *Clin Transl Gastroenterol*, 2023, 14, e00630.
- 5 Chua, L. – Friedrich, S. – Zhang, X. C.: Mirikizumab pharmacokinetics in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from phase III LUCENT studies. *Clin Pharmacokinet*, 2023, 62, s. 1479–1491.
- 6 Mitrova, K. – Pipek, B. – Bortlík, M., et al.: Safety of ustekinumab and vedolizumab during pregnancy-pregnancy, neonatal, and infant outcome: a prospective multicentre study. *J Crohns Colitis*, 2022, 16, s. 1808–1815.
- 7 Feagan, B. G. – Sandborn, W. J. – D'Haens, G., et al.: Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*, 2017, 389, s. 1699–1709.
- 8 Sandborn, W. J. – Ferrante, M. – Bhandari, B. R., et al.: Efficacy and safety of mirikizumab in a randomized phase 2 study of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2020, 158, s. 537–549.e10.
- 9 D'Haens, G. – Dubinsky, M. – Kobayashi, T., et al.: Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2023, 388, s. 2444–2455.
- 10 Travis, S. – Potts Bleakman, A. – Dubinsky, M. C., et al.: The communicating needs and features of IBD experiences (CONFIDE) Study: US and European patient and health care professional perceptions of the experience and impact of symptoms of moderate-to-severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2023, doi: 10.1093/ibd/izad142.
- 11 Dubinsky, M. C. – Clemow, D. B. – Hunter Gibble, T., et al.: Clinical effect of mirikizumab treatment on bowel urgency in patients with moderately to severely active ulcerative colitis and the clinical relevance of bowel urgency improvement for disease remission. *Crohn's Colitis 360*, 2022, doi: 10.1093/crocol/otac044.
- 12 D'Haens, G. – Higgins, P. D. R. – Peyrin-Biroulet, L., et al.: Extended induction and prognostic indicators of response in patients treated with mirikizumab with moderately to severely active ulcerative colitis in the LUCENT trials. *Inflamm Bowel Dis*, 2024, doi: 10.1093/ibd/izae004.
- 13 Sands, B. E. – D'Haens, G. – Clemow, D. B., et al.: Two-year efficacy and safety of mirikizumab following 104 weeks of continuous treatment for ulcerative colitis: results from the LUCENT-3 open-label extension study. *Inflamm Bowel Dis*, 2024, doi: 10.1093/ibd/izae024.