

Postavení mirikizumabu v terapii ulcerózní kolitidy

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

Bortlík M. Postavení mirikizumabu v terapii ulcerózní kolitidy. *Farmakoterapie* 2024;20(4):XXX–XXX.

Článek seznamuje čtenáře se základními charakteristikami nového zástupce protilátek proti interleukinu-23 – mirikizumabu. Uvádí data z registračních klinických studií a informace zaměřené na účinnost a bezpečnost mirikizumabu a jeho specifické klinické charakteristiky v gastroenterologii.

Klíčová slova

mirikizumab, ulcerózní kolitida, střevní urgence, studie LUCENT

Summary

Bortlík M. Position of mirikizumab in the therapy of ulcerative colitis. *Farmakoterapie* 2024;20(4):XXX–XXX.

The article introduces the reader to the basic characteristics of a new representative of antibodies against interleukin-23 – mirikizumab. It presents data from registrational clinical trials and information focusing on the efficacy and safety of mirikizumab and its specific clinical characteristics in gastroenterology.

Key words

mirikizumab, ulcerative colitis, bowel emergency, LUCENT study

Úvod

Ulcerózní kolitida má charakter chronického, povrchového, hemoragicko-katarálního zánětu, který postihuje sliznici tlustého střeva. U čtvrtiny pacientů je zasaženo pouze rektum, ve 45 % levá polovina tlustého střeva a přibližně třetina nemocných má postiženo střevo celé. Nejméně u třetiny pacientů s UC dochází v průběhu doby ke změně rozsahu zánětu, zpravidla k jeho progresi. Nejčastěji je UC diagnostikována ve věku 20–40 let, v poslední době však přibývá i pacientů starších. Ve všech případech je třeba počítat s chronickým průběhem onemocnění, jehož aktivita může kolísat. Základem terapie je medikamentózní léčba, jejímž cílem je dosažení dlouhodobé (ideálně trvalé) remise onemocnění.

Klíčové symptomy aktivní UC zahrnují urgenci a tenesmy, krvácení z konečníku a zvýšenou frekvenci řídkých stolic. Intenzita a charakter těchto projevů se mění nejen v závislosti na aktivitě zánětu, ale též podle jeho rozsahu v tlustém střevu. Zatímco řídké, průjmovité stolice jsou obvykle projevem rozsáhlejšího postižení střeva, urgence a tenesmy postihují prakticky všechny pacienty, včetně těch s postižením omezeným na samotné rektum. U části pacientů navíc mohou právě tyto obtíže do jisté míry přetrvávat i v klidové fázi – remisi UC.

U nemocných s chronicky aktivním průběhem UC a nedostatečným efektem medikamentózní léčby mohou vznikat jako následek dlouhodobé aktivity strukturální změny tračníku a rekta. Dochází ke zkrácení střeva, vyhlazení řas (tubulizace), časté jsou pozánětlivé polypy a proliferativní změny na sliznici, v krajním případě vznikají stenózy. Vznik stenózy v terénu UC je (na rozdíl od CD) alarmujícím nálezem, který je spojen s vysokým rizikem neoplastické transformace.

Charakteristika mirikizumabu

Mirikizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG4 proti interleukinu-23 (anti-IL-23) produkovaná v ovariálních buňkách křečička čínskému technologii rekombinantní DNA. Selektivní vazbou na podjednotku p19 blokuje mirikizumab interakci IL-23 s příslušným receptorem a potlačuje fyziologické účinky tohoto cytokinu. Interleukin-23 je heterodimerický regulační cytokin složený z unikátní podjednotky p19 a další podjednotky p40, kterou sdílí společně s molekulou interleukinu-12. Vazba IL-23 na jeho receptor aktivuje systém Janusovy kinázy (JAK), zejména JAK2 a tyrozinkinázu 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. Th17 a buněk Tc17) 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 účinná v léčbě Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy a je využívána v klinické praxi (ustekinumab).

Protizánětlivé působení mirikizumabu vede ke zmírnění klinických příznaků střevního zánětu, 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 (ve 12. týdnu) a u respondérů přetrvávaly i po 1 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 inhibitorům JAK (např. geny pro dráhu IL-1 β a IL-6). Lze tak spekulovat o možném přínosu léčby mirikizumabem i u pacientů, u nichž předchází léčba anti-TNF protilátkami a inhibitory JAK selhala.

Indikace a terapeutický režim mirikizumabu

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 nesnášeli. 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 0., 4. a 8. týdnu. V případě adekvátní odpovědi na léčbu pokračujeme udržovací dávkou 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.

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 účinku může léčba pokračovat udržovací dávkou 200 mg subkutánně ve 4týdenním intervalu. Účinnost a bezpečnost opakované reindukční léčby nebyla dosud hodnocena.

Kontraindikací je hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. Klinicky nejvýznamnější kontraindikací je probíhající aktivní infekce.

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.

V současnosti 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 předcházelo obvyklý proces klinického hodnocení.

Studie AMAC

Základní informace o účinnosti, bezpečnosti a dávkovacím schématu mirikizumabu v terapii UC přinesla studie AMAC. Jednalo se o multicentrickou, randomizovanou a placebem kontrolovanou studii II. fáze, jejímž primárním cílem bylo posoudit dosažení klinické remise ve 12. týdnu u pacientů se středně a vysoce aktivní UC. Celkem 249 zařazených pacientů bylo rozděleno do 4 skupin, v nichž byl podáván 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 mg a 200 mg dosáhlo klinické remise ve 12. týdnu 15,9 a 22,6 % pacientů (oproti 4,8 % v placebové větvi), rozdíly byly statisticky významné. V další fázi studie pokračovala léčba mirikizumabem u pacientů s iniciální odpovědí na lék v dávkách 200 mg s. c. každé 4 nebo 12 týdnů do celkového 52. týdne. 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 III. fáze, jejichž hlavním cílem bylo poskytnout relevantní data nezbytná k posouzení a 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. Primárním cílem studií bylo dosažení klinické remise ve 12. týdnu (LUCENT-1) a 52. týdnu (LUCENT-2).

Do indukční studie (LUCENT-1) bylo randomizováno 1 281 pacientů, k podání mirikizumabu nebo placeba v i. v. infuzi v dávce 300 mg v 0., 4. a 8. týdnu (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 v s. c. injekcích v dávce 200 mg nebo placebem každé 4 týdny. V 52. týdnu (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 UC

V obou studiích LUCENT byly splněny i všechny hlavní sekundární cíle. Kromě již zmíněné remise bez kortikosteroidů k nim patřily i 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. Pro jeho hodnocení byl vyvinut specifický nástroj – tzv. Urgency Numeric Rating Scale (NRS). Jedná se o 11bodovou škálu popisující stupeň střevní urgencye od žádné (0 bodů) po nejhorší možnou (10 bodů). Mirikizumab prokázal velmi dobrý účinek na snížení urgencye již v průběhu indukční fáze léčby, tento efekt setrval i při udržovací léčbě mirikizumabem.

Prodloužená indukce, reindukce

Z klinického hlediska má velký přínos fakt, že v rámci klinického programu LUCENT byla získána data dokladující účinnost tzv. prodloužené indukce, event. reindukce mirikizumabem. V prvním případě se jednalo o skupinu pacientů neodpovídajících na standardní indukční režim (300 mg i. v. v 0., 4. a 8. týdnu), u nichž byla tato fáze prodloužena o další 3 dávky ve stejném režimu (300 mg i. v. ve 12., 16. a 20. týdnu). Na prodlouženou indukci pozitivně odpovědělo 53,7 % pacientů, celkový podíl respondérů na standardní a prodlouženou indukci ve 24. týdnu tak přesáhl

80 %. Jako reindukce 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 účinný 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.

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 účinkem léčby. Po 2 letech (104. týden od zahájení indukční léčby) byly v remisi dvě třetiny pacientů z těch, kteří byli v remisi po 1 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 nesnášenlivostí předchozí biologické léčby.

Bezpečnost a snášenlivost mirikizumabu

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.

Aktuální pozice mirikizumabu v terapii UC v České republice

Aktuální postavení mirikizumabu v léčbě UC u pacientů v České republice ovlivňují zejména úhradové podmínky Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) a samozřejmě též ekonomické náklady spojené s jeho podáváním. V prvním případě je třeba uvést, že v ČR jde o lék druhé, případně vyšší linie léčby UC. V praxi to znamená, že jeho podání je možné u pacientů s předchozím selháním nebo nesnášenlivostí nejméně jednoho biologika, případně tam, kde je takový lék primárně kontraindikován. Je zřejmé, že tato pozice ovlivní v nejbližší době zkušenosti s mirikizumabem v klinické praxi, kde bude možné získat jen minimum dat u pacientů tzv. naivních, tedy dosud neléčených jiným biologikem. V praxi obvykle účinnost léčby ve vyšších liniích klesá, dosavadní data z klinického projektu LUCENT ovšem naznačují, že mirikizumab by mohl být stejně účinný u biologicky naivních i exponovaných pacientů. Bude proto zají-

mavé sledovat, jak si tento nový lék povede v reálné klinické praxi.

Z ekonomického hlediska je pozice mirikizumabu výhodná. Náklady na léčbu mirikizumabem v prvním roce (tj. včetně indukce) dosahují přibližně 183 tisíc korun, ve skupině cílené terapie (biologika a malé molekuly) tak patří k nejlevnějším. S ohledem na výše uvedenou klesající účinnost ve vyšších liniích terapie lze proto mirikizumab považovat za vhodnou variantu druholiniové léčby UC (tj. po selhání jednoho cíleného léku). Je pochopitelné, že jeho zařazení do terapie bude záviset na konkrétní situaci, a teprve reálná praxe ukáže, jak efektivní je tento lék nejen u „běžných“ pacientů s UC, ale též v některých specifických situacích (vysoká aktivita, refrakterní proktitida apod.).

Rovněž až klinická praxe přinese informace o bezpečnosti léku u těhotných a kojících žen; s ohledem na charakter mirikizumabu (IgG4 protilátka) však lze očekávat podobný vývoj jako u ostatních monoklonálních protilátek používaných v terapii idiopatických střevních zánětů.

Mirikizumab je prvním zástupcem protilátek proti IL-23 selektivně působících na podjednotku p19, jenž byl schválen regulačními orgány EU a USA k léčbě pacientů s 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 armamentária u pacientů s tímto chronickým onemocněním.

Literatura

- 1 Omvoh – Souhrn údajů o přípravku.
- 2 Noviello 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 XC. Mirikizumab pharmacokinetics in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from phase III LUCENT studies. *Clin Pharmacokinet* 2023;62:1479–91.
- 6 Mitrova K, Pipek B, Bortlik M, et al. Safety of ustekinumab and vedolizumab during pregnancy-pregnancy, neonatal, and infant outcome: a prospective multicentre study. *J Crohns Colitis* 2022;16:1808–15.
- 7 Feagan BG, Sandborn WJ, 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;389:1699–709.
- 8 Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in a randomized phase 2 study of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158:537–49.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;388:2444–55.
- 10 Travis S, Potts Bleakman A, Dubinsky MC, 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;izad142.
- 11 Dubinsky MC, Clemow DB, 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;5:otac044.
- 12 D'Haens G, Higgins PDR, 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;izae004.
- 13 Sands BE, D'Haens G, Clemow DB, 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;izae024.