

PROSPECTS

IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 22(3), 178-185
<https://prospects.wum.edu.pl/>

Review

MIRIKIZUMAB - A NEW OPTION IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Jakub Olszewski¹, Katarzyna Kozon¹, Magdalena Sitnik¹, Katarzyna Herjan², Karolina Mikołaj³, Bartłomiej Gastoł⁴, Maciej Bara⁵, Piotr Armański⁶, Marcin Sawczuk⁷

¹ Masovian Brodnowski Hospital, 03-242 Warsaw, Poland

² Prof. W. Orłowski Memorial Hospital, 00-401 Warsaw, Poland

³ Wolski Hospital in Warsaw, 01-211 Warsaw, Poland

⁴ Masovian Specialist Hospital in Ostrołęka, 07-410 Ostrołęka, Poland.

⁵ Infant Jesus Clinical Hospital, Medical University of Warsaw, 02-005 Warsaw, Poland

⁶ District Hospital in Sochaczew, 96-500 Sochaczew, Poland

⁷ Medical University of Gdansk Clinical Center, 80-952 Gdańsk, Poland.

* Correspondence, e-mail: olszewskij3@gmail.com

Received: 13.08.2024 / Accepted: 15.09.2024 / Published: 23.09.2024

ABSTRACT

Mirikizumab is a humanized monoclonal antibody targeting the p19 subunit of interleukin IL-23. Over the past few years, it has been the subject of clinical trials as a potential new treatment for inflammatory bowel diseases, including ulcerative colitis and Crohn's disease. Additionally, mirikizumab has been investigated in clinical trials as a potential treatment for plaque psoriasis. The results of clinical trials for mirikizumab in treating ulcerative colitis led to its approval in the European Union, the United States, Canada, and Japan for treating adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis. Despite promising clinical trial results, mirikizumab has not yet been approved for the treatment of Crohn's disease. This review focuses on summarizing the findings from clinical trials of mirikizumab in the treatment of inflammatory bowel diseases. Information is sourced from scientific papers available on PubMed, by searching for "mirikizumab" and "IL-23" and published to March 2024, as well as from published results of clinical trials concerning mirikizumab.

KEYWORDS: mirikizumab, IL-23, ulcerative colitis

Article is published under the CC BY license.

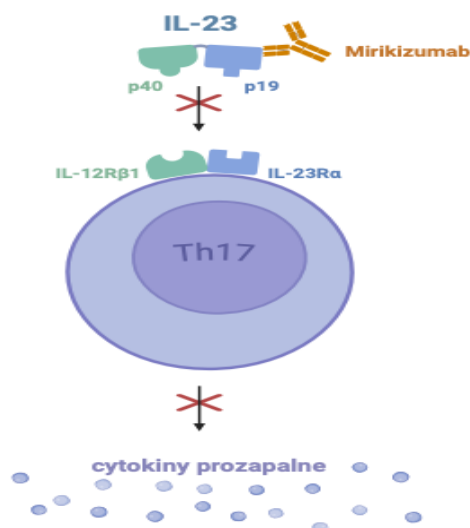
1. Wstęp

Interleukina 23 (IL-23) to heterodimeryczna cytokina z rodziny IL-12, składająca się z podjednostki p19 specyficznej dla IL-23 oraz podjednostki p40 - niespecyficznej, występującej także w innych interleukinach [1].

Receptor dla IL-23 (IL-23R) składa się z dwóch podjednostek: IL-23R α i IL-12RB1. IL-23 wiąże się z heterodimerycznym kompleksem receptorowym IL-23R. Interakcja między IL-23 a IL-23R jest niezbędna do wywołania efektów biologicznych w określonych typach komórek [2]. Po stymulacji IL-23 receptor aktywuje szlak sygnalizacyjny Jak-Stat, promując produkcję cytokin prozapalnych. Kinaza Jak2 i kinaza tyrozynowa 2 (TYK2) zostają aktywowane i wywołują translokację dimeru STAT3-

STAT4 do jądra, gdzie aktywuje on ekspresję genów [3]. IL-23R jest obecny między innymi na limfocytach Th17, limfocytach śród nabłonkowych, komórkach NK (NK), komórkach nabłonka jelit oraz granulocytach. Komórki dendrytyczne oraz makrofagi, stymulowane antygenami, są jednym z głównych źródeł wydzielania IL-23 [4].

IL-23 indukuje różnicowanie naiwnych komórek T CD4+ w komórki T pomocnicze Th17, co prowadzi do aktywacji kaskady prozapalnych cytokin: interferonu gamma (IFN-g), interleukiny 17 (IL-17), interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 1 (IL-1) i czynnika martwicy nowotworów (TNF) [5-7]. Przeciwciało specyficzne przeciwko IL-23 ma potencjał blokowania powstawania procesu zapalnego oraz modyfikowania podstawowej choroby autoimmunologicznej związanej z dysfunkcją komórek Th17 [8].



Rysunek 1. Uproszczony schemat działania mirikizumabu. Rysunek wykonano przy użyciu BioRender.com

U pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit stwierdzono zwiększony poziom IL-23 oraz Th17 w błonie śluzowej jelit oraz w osoczu, dowiedziono także, że oś IL-23/Th17 odgrywa ważną rolę w ich patogenezie, a także w patogenezie łuszczycy [9, 10]. Wykazano również, że blokowanie IL-23 prowadzi do zmniejszenia nasilenia procesu zapalnego w chorobach zapalnych jelit [11].

Mirikizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw podjednostce p19 IL-23. Poprzez wiązanie się z podjednostką p19 IL-23 blokuje przytaczanie się IL-23 do IL23-R (Rysunek 1) [12]. Mirikizumab nie ma powinowactwa do podjednostki p40, która jest wspólnym elementem budowy IL-23, IL-12, IL-27 oraz IL-25, dzięki czemu nie wpływa na fizjologiczne działanie innych cytokin oraz nie osłabia odpowiedzi immunologicznej na zagrażające zdrowiu patogeny [8].

2. Materiały i metody

Dokonano przeglądu literatury naukowej dostępnej na platformie PubMed, obejmującej artykuły wyszukane pod hasłami „mirikizumab” oraz „IL-23”, które zostały opublikowane do marca 2024 roku. Celem przeglądu było zgromadzenie aktualnych i wiarygodnych informacji na temat działania mirikizumabu, jego skuteczności oraz mechanizmów związanych z interleukiną 23 w kontekście leczenia nieswoistych zapaleń jelit. Dodatkowo uwzględniono opublikowane wyniki badań klinicznych dotyczących mirikizumabu, dostępne na platformie Clinicaltrials.gov, aby zapewnić pełny obraz aktualnych badań nad tym lekiem oraz jego potencjalnym zastosowaniem w praktyce klinicznej.

3. Mirikizumab we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (UC) to przewlekła idiopatyczna choroba zapalna jelita grubego. Charakteryzuje się ciągłym zapaleniem błony śluzowej, które rozpoczyna się w odbytnicy i rozprzestrzenia się proksymalnie. W cięższych postaciach choroby przewlekły stan zapalny prowadzi do powstania owrzodzeń [13].

Częstość występowania UC w Europie wynosi od 4,9 do 505 przypadków na 100 000 osób, natomiast w Ameryce

Północnej waha się od 37,5 do 248,6 przypadków na 100 000 osób [14]. Do typowych objawów UC należą: biegunka z krwią, ból brzucha, nagła potrzeba wypróżnienia oraz bolesne parcie na stolec. Diagnoza wrzodziejącego zapalenia jelita grubego opiera się przede wszystkim na endoskopii z pobraniem wycinków. Celem terapii są indukcja i utrzymanie remisji, zmniejszenie ryzyka powikłań oraz poprawa jakości życia [15].

Monoterapia lub leczenie skojarzone z zastosowaniem preparatów z kwasem 5-aminosalicylowym oraz glikokortykosteroidów jest często stosowane jako terapia początkowa. U pacjentów, którzy są oporni lub nietolerancyjni na leczenie pierwszego rzutu, a także u tych z chorobą w większym stadium zaawansowania stosuje się leczenie biologiczne. Wielu pacjentów wykazuje niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub z czasem przestaje na nie odpowiadać [16].

Patogeneza UC jest wciąż słabo poznana [17]. U chorych z UC zaobserwowano nieprawidłową aktywację osi IL-23/Th17, a także zwiększoną ekspresję IL-23 oraz nadmierną aktywność komórek Th17 [18].

3.1. Mirikizumab w badaniach II fazy w UC

II faza badań klinicznych mirikizumabu w leczeniu UC rozpoczęła się w grudniu 2015 roku. Badanie I6T-MC-AMAC (AMAC) było wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym przeprowadzonym w 75 ośrodkach w 14 krajach. Pacjenci byli rekrutowani od stycznia 2016 do września 2017 roku [19]. Kryteria kwalifikacji pacjentów do badania obejmowały: wiek od 18 do 75 lat, diagnozę UC od co najmniej 3 miesięcy potwierdzoną zarówno endoskopowo jak i histopatologicznie oraz stwierdzony w endoskopii zasięg choroby obejmujący co najmniej 15 cm zajętej okrężnicy. Dodatkowo rekrutowani pacjenci w całkowitej skali Mayo [20], służącej do oceny aktywności zmian zapalnych błony śluzowej jelita grubego w UC, musieli uzyskać od 6 do 12 punktów, co wskazywało na umiarkowane lub ciężkie zaawansowanie choroby. Do kryteriów wyłączenia pacjentów z badania należały m.in.: przebyta operacja z powodu UC, wysokie prawdopodobieństwo konieczności leczenia operacyjnego, wcześniejsza terapia biologiczna

lekami wpływającymi na IL-23, wyłoniona kolostomia oraz ileostomia, a także objawowe wężenie jelita. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z czterech grup: 1) otrzymujący placebo; 2) otrzymujący 50 mg mirikizumabu (dawkowanie oparte na ekspozycji); 3) otrzymujący 200 mg mirikizumabu (dawkowanie oparte na ekspozycji) oraz 4) otrzymujący 600 mg mirikizumabu w stałej dawce. Liczba pacjentów w każdej grupie była jednakowa. Lek był podawany dożylnie, w 3 dawkach w tygodniu 0, 4 oraz 8. Ocena pacjentów następowała po upływie 12 tygodni po podaniu pierwszej dawki leku [19].

Punkty końcowe badania obejmowały remisję kliniczną UC w 12. tygodniu badania rozumianą jako spadek punktacji w 9-punktowej zmodyfikowanej skali Mayo (ocena krwawienia z odbytnicy 0-3, częstość oddawania stolców 0-3 oraz ocena endoskopowa 0-3, bez oceny lekarza) o co najmniej 2 punkty oraz o co najmniej 35% w porównaniu do wartości wyjściowej na początku badania, a także spadek o co najmniej 1 punkt lub uzyskanie wyniku 0 lub 1 w kryterium krwawienia z odbytnicy [21].

W 12. tygodniu badania, 10 z 63 pacjentów w grupie otrzymującej 50 mg mirikizumabu (15,9% 95% CI: [6,8-24,9], $p = 0,066$), 14 z 62 pacjentów w grupie otrzymującej 200 mg mirikizumabu (22,6%, 95% CI: [12,2-33,0], $p = 0,004$) i 7 z 61 pacjentów w grupie otrzymującej 600 mg mirikizumabu (11,5%, 95% CI: [3,5-19,5], $p = 0,142$) osiągnęło kliniczną remisję w porównaniu z 3 z 63 pacjentów w grupie placebo (4,8% [95% CI 0-10]). Ogółem 26 pacjentów w grupie otrzymującej 50 mg mirikizumabu (41,3%, 95% CI: [29,1-53,4], $p = 0,014$), 37 pacjentów w grupie otrzymującej 200 mg mirikizumabu (59,7%, 95% CI: [47,5-71,9], $p < 0,001$) i 30 pacjentów w grupie otrzymującej 600 mg mirikizumabu (49,2%, 95% CI: [36,6-61,7], $p = 0,001$) miało kliniczną odpowiedź w porównaniu z 13 pacjentami (20,6% [10,6-30,6]) w grupie placebo. Różnice w stosunku do placebo były podobne niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na leczenie biologiczne. Poprawa w badaniu endoskopowym w 12. tygodniu okresu indukcji została osiągnięta przez 15 pacjentów w grupie otrzymującej 50 mg mirikizumabu (23,8%, 95% CI: [13,3-34,3], $p = 0,012$), 19 pacjentów w grupie otrzymującej 200 mg mirikizumabu (30,6%, 95% CI: [23,3-34,3], $p = 0,0007$) i 8 pacjentów w grupie otrzymującej 600 mg mirikizumabu (13,1%, 95% CI: [4,6-21,6], $p = 0,215$) w porównaniu z 4 pacjentami w grupie placebo (6,3%, 95% CI: [0,3-12,4]) (Tabela 1) [19].

Po 12 tygodniowej indukcji leczenia mirikizumabem 93 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną zostało ponownie losowo przydzielonych do dwóch grup - pierwsza

grupa pacjentów otrzymywała 200 mg mirikizumabu podskórnice co 4 tygodnie, druga grupa otrzymywała 200 mg mirikizumabu podskórnice co 12 tygodni. 13 pacjentów z grupy placebo, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną, kontynuowało leczenie podtrzymujące placebo. Ocena następowała w 52. tygodniu. W 52. tygodniu 53,7% pacjentów (22/47), którzy otrzymywali 200 mg mirikizumabu podskórnice co 4 tygodnie i 39,7% pacjentów (17/46) otrzymujących 200 mg mirikizumabu co 12 tygodni osiągnęło kliniczną remisję [19].

Dodatkowo, pacjentom, którzy nie wykazali odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia indukcyjnego, zaoferowano możliwość udziału w badaniu przedłużonej indukcji przez kolejne 12 tygodni, w którym otrzymywali oni 600 mg mirikizumabu dożylnie ($n = 20$) lub 1000 mg mirikizumabu dożylnie ($n = 64$) co 4 tygodnie. W 24. tygodniu pacjenci, którzy wykazali odpowiedź kliniczną, kontynuowali leczenie i otrzymywali 200 mg mirikizumabu podskórnice. Punkty końcowe obejmowały remisję kliniczną (wskaźniki Mayo: 0 dla krwawienia z odbytnicy, 0 lub 1 ze spadkiem o 1 punkt od wartości wyjściowej), remisję endoskopową (wskaźnik endoskopowy Mayo: 0) lub poprawę w badaniu endoskopowym (wskaźnik endoskopowy: 0 lub 1) w 24. i 52. tygodniu badania [22]. Wśród uczestników, którzy nie odpowiedzieli na terapię indukcyjną mirikizumabem, 50,0% tych, którzy otrzymali dawkę 600 mg mirikizumabu przez kolejne 12 tygodni oraz 43,8% tych, którzy otrzymywali dawkę 1000 mg mirikizumabu, uzyskało odpowiedź kliniczną; 15,0% i 9,4% osiągnęło remisję kliniczną. Poprawę w badaniu endoskopowym uzyskało 20,0% pacjentów w grupie otrzymującej 600 mg mirikizumabu oraz 15,6% pacjentów w grupie otrzymującej 1000 mg mirikizumabu. Wśród pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej po pierwszych 12 tygodniach indukcji, ale uzyskali odpowiedź kliniczną w 24. tygodniu badania i kontynuowali terapię podtrzymującą (200 mg mirikizumabu podskórnice), 65,8% utrzymało odpowiedź kliniczną, 26,3% osiągnęło remisję kliniczną, a 34,2% uzyskało poprawę w badaniu endoskopowym w 52. tygodniu [22].

3.2. Mirikizumab w badaniach III fazy w UC

Po obiecujących wynikach mirikizumabu w badaniu II fazy w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci UC lek został poddany badaniom III fazy. Badanie LUCENT-1 było wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, równoległym, kontrolowanym placebo badaniem z podawaniem mirikizumabu przez 12 tygodni do indukcji leczenia u pacjentów z umiarkowanym oraz ciężkim, aktywnym UC, u których standardowe leczenie i leczenie biologiczne nie przyniosły rezultatów [23].

Tabela 1. Porównanie liczby i odsetka pacjentów osiągających punkty końcowe badania AMAC po 12 tygodniach leczenia mirikizumabem w różnych dawkach oraz placebo

Grupa	Mirikizumab 50 mg (n= 63)	Mirikizumab 200 mg (n= 62)	Mirikizumab 600 mg (n= 61)	Placebo (n=63)
Kliniczna remisja w 12 tygodniu (% [95% CI])	10 (15,9% [6,8-24,9], $p = 0,066$)	14 (22,6% [12,2-33,0], $p = 0,004$)	7 (11,5% [3,5-19,5], $p = 0,142$)	3 (4,8%)
Kliniczna odpowiedź (% [95% CI])	26 (41,3% [29,1-53,4], $p = 0,014$)	37 (59,7% [47,5-71,9], $p < 0,001$)	30 (49,2% [36,6-61,7], $p = 0,001$)	13 (20,6%)
Poprawa w badaniu endoskopowym (% [95% CI])	15 (23,8% [13,3-34,3], $p = 0,012$)	19 (30,6% [23,3-34,3], $p = 0,0007$)	8 (13,1% [4,6-21,6], $p = 0,215$)	4 (6,3%)

Do badania zakwalifikowano pacjentów w wieku od 18 do 80 lat, u których zmodyfikowany wskaźnik Mayo wynosił od 4 do 9 (w tym ocena krwawienia z odbytnicy 0-3, częstości oddawania stolców 0-3 oraz ocena endoskopowa 0-3, bez uwzględnienia oceny lekarza) oraz którzy w ocenie endoskopowej uzyskali co najmniej 2 punkty. Pacjenci w stosunku 3:1 zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej mirikizumab w dawce 300 mg dożylnie lub placebo (868 pacjentów do grupy otrzymującej mirikizumab oraz 294 pacjentów do grupy placebo). Lek podawany był dożylnie, w 3 dawkach w tygodniu 0, 4 oraz 8. Ocena pacjentów następowała po upływie 12 tygodni po podaniu pierwszej dawki leku. Punktem końcowym badania była remisja kliniczna UC po 12 tygodniach indukcji definiowana jako uzyskanie konkretnych wartości ocenianych parametrów w zmodyfikowanej skali Mayo częstotliwość stolców - 0 lub wartość 1 przy co najmniej 1-punktowym spadku w stosunku do wartości wyjściowej; wskaźnik krwawienia z odbytnicy równy 0 oraz wskaźnik oceny endoskopowej wynoszący 0 lub 1 [24]. Oceniano także odpowiedź kliniczną na leczenie, remisję endoskopową, remisję objawów UC, a także histologiczny wygląd błony śluzowej jelita grubego [25].

Po 12 tygodniach leczenia indukcyjnego, wskaźnik remisji klinicznej w całej populacji badawczej wyniósł 24,2% w grupie otrzymującej mirikizumab w porównaniu do 13,3% w grupie placebo ($P = 0,00006$). Mirikizumab wykazał lepszy wskaźnik odpowiedzi klinicznej w 12. tygodniu w całej populacji badawczej w porównaniu do placebo (63,5% vs 42,2%; $P < 0,00001$). W całej populacji badawczej wskaźnik remisji endoskopowej wyniósł 36,3% w grupie otrzymującej mirikizumab w porównaniu do 21,1% w grupie placebo ($P < 0,00001$), a wskaźnik histologicznej poprawy w zakresie oceny błony śluzowej jelita grubego wyniósł 27,1% w grupie mirikizumabu w porównaniu do 13,9% w grupie placebo ($P < 0,00001$) (Tabela 2) [26].

Tabela 2. Liczba oraz procent pacjentów, którzy uzyskali poszczególne punkty końcowe po 12 tygodniach leczenia indukcyjnego w badaniu LUCENT-1

Grupa	Mirikizumab (n= 868)	Placebo (n=294)	Różnica (%)	Wartość p
Remisja kliniczna w 12 tygodniu (% pacjentów)	210 (24,2%)	39 (13,3%)	10,9	0,00006
Odpowiedź kliniczna (% pacjentów)	551 (63,5%)	124 (42,2%)	21,3	< 0,00001
Remisja endoskopowa (% pacjentów)	315 (36,3%)	62 (21,1%)	15,2	< 0,00001
Histologiczna poprawa (% pacjentów)	235 (27,1%)	41 (13,9%)	13,2	< 0,00001

W badaniu LUCENT-2, 544 pacjentów z odpowiedzią kliniczną na mirikizumab w badaniu LUCENT-1, definiowaną jako spadek o ≥ 2 punkty w zmodyfikowanym wskaźniku Mayo, z jednoczesnym spadkiem o $\geq 30\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej, oraz dodatkowo spadek o ≥ 1 punkt w parametrze krwawienia z odbytnicy (zakres 0 do 3) lub parametr krwawienia z odbytnicy wynoszący 0 lub 1, zostało ponownie losowo przydzielonych do grupy otrzymującej mirikizumab 200 mg podskórnie ($n = 365$) lub placebo podskórnie ($n = 179$) co 4 tygodnie przez okres 40 tygodni. Pacjenci z grupy placebo, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną podczas badania indukcyjnego, kontynuowali otrzymywanie placebo podczas badania podtrzymującego [27]. Głównym punktem końcowym było określenie odsetka pacjentów w remisji

klinicznej w 40. tygodniu podawania leku spośród tych, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w badaniu LUCENT-1 [28].

W 40. tygodniu badania LUCENT-2, 49,9% pacjentów w grupie mirikizumabu oraz 25,1% pacjentów w grupie placebo osiągnęło remisję kliniczną (różnica 23,2 punktu procentowego; 95% CI, 15,2 do 31,2; $P < 0,001$). Dodatkowo, pacjenci, którzy w badaniu Lucent-1 nie uzyskali odpowiedzi klinicznej, w badaniu LUCENT-2 mieli szanse otrzymać dodatkowe 3 dawki mirikizumabu 300 mg dożylnie co 4 tygodnie w okresie przedłużonej indukcji, od 0. tygodnia badania LUCENT-2 do 12. tygodnia. Spośród 272 pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na terapię mirikizumabem w badaniu indukcyjnym, a następnie otrzymali otwartą terapię indukcyjną mirikizumabem w badaniu podtrzymującym, 53,7% uzyskało odpowiedź kliniczną, a 11,4% osiągnęło remisję kliniczną do 12. tygodnia. Z 272 pacjentów, 144 (52,9%) otrzymało terapię podtrzymującą mirikizumabem. Remisja kliniczna została utrzymana u 72,2% z tych pacjentów [26].

LUCENT-3 jest trwającym badaniem fazy 3, otwartym, wieloośrodkowym, długoterminowym, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo mirikizumabu u pacjentów z umiarkowanie do ciężko aktywnym UC, którzy brali udział w badaniach indukcyjnych LUCENT-1 i podtrzymujących LUCENT-2 [29]. Docelowo badanie potrwać ma 3 lata. Aktualnie dostępne są wyniki po 2 latach (104 tygodniach) obserwacji. Do badania włączono jedynie pacjentów, którzy spełnili punkt końcowy w 52. tygodniu (40. tydzień LUCENT-2), aby ocenić trwałość utrzymania tego punktu końcowego od 52. do 104. tygodnia leczenia. W badaniu pacjentom w czterotygodniowych interwałach podawano 200 mg mirikizumabu podskórnie. Pacjentów podzielono na 2 grupy - pierwsza to ci, którzy w 52 tygodniu podawania

leku uzyskali remisję choroby zgodnie z kryteriami badania Lucent-2, natomiast drugą grupę stanowili pacjenci, którzy w 52 tygodniu uzyskali odpowiedź kliniczną na leczenie zgodnie z kryteriami badania Lucent-2 [30]. Spośród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 52. tygodniu, 74,5% wykazało utrzymującą się odpowiedź kliniczną w 104. tygodniu, natomiast 54% pacjentów uzyskało remisję choroby. Wśród pacjentów, którzy uzyskali remisję kliniczną w 52. tygodniu, 76,6% wykazało odpowiedź kliniczną w 104. tygodniu, a remisję choroby uzyskało 65,6% pacjentów [30]. Aktualnie (07.2024 r.) badanie LUCENT-3 dalej trwa.

3.3. Mirikizumab w UC w populacji pediatrycznej

Mirikizumab przeszedł także II fazę badań klinicznych w populacji pediatrycznej. Badanie SHINE-1 oceniało farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo mirikizumabu u pediatrycznych pacjentów z umiarkowaną do ciężko aktywnym UC [31].

Pacjenci biorący udział w badaniu mieli od 2 do 18 lat i ważyli więcej niż 10 kg. Pacjenci włączeni do badania musieli mieć postawioną diagnozę UC co najmniej 3 miesiące przed startem badania oraz stwierdzoną umiarkowaną lub ciężką postać UC przez 14 dni przed rozpoczęciem badania. Kryterium włączenia do badania była również niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja na leczenie glikokortykosteroidami lub terapią biologiczną. Po 12 tygodniach terapii indukcyjnej pacjenci kontynuowali otwartą terapię podtrzymującą mirikizumabem. Głównym celem badania było określenie farmakokinetyki mirikizumabu w populacji pediatrycznej i zdefiniowanie odpowiednich dawek leku do badania fazy 3 w tej samej grupie pacjentów. Mirikizumab był podawany co 4 tygodnie w dawce 5 mg/kg 10 pacjentom, którzy ważyli 40 kg lub mniej, oraz w dawce 10 mg/kg 5 pacjentom o wadze 40 kg lub mniejszej. Dla 11 pacjentów ważących ponad 40 kg zastosowano dawkę 300 mg mirikizumabu. Cała grupa badana liczyła 26 pacjentów, średnia wieku wynosiła $11,8 \pm 3,4$ lata, a 42,3% uczestników stanowili chłopcy. Wyniki u pacjentów pediatrycznych w badaniu SHINE-1 były porównywalne lub lepsze niż wyniki u dorosłych w badaniu LUCENT-1, w tym odpowiedź kliniczna według zmodyfikowanego wskaźnika Mayo (69,2% vs 63,5%), remisja kliniczna według zmodyfikowanego wskaźnika Mayo (38,5% vs 25,6%) oraz remisja endoskopowa (53,8% vs 36,3%) [32].

Obiecujące wyniki mirikizumabu w badaniach II jak i III fazy u pacjentów dorosłych doprowadziły do dopuszczenia do obrotu leku na terenie Stanów Zjednoczonych [33], Unii Europejskiej [34], Kanady [35] oraz Japonii [36]

4. Mirikizumab w chorobie Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna (CD) to przewlekła choroba zapalna przewodu pokarmowego charakteryzująca się okresami zaostrzeń oraz remisji. Jest to choroba postępująca, prowadząca do uszkodzenia jelit i niepełnosprawności. Choroba może dotyczyć wszystkich odcinków przewodu pokarmowego, najczęściej jednak obejmuje końcowy odcinek jelita krętego oraz okrężnicę. Zapalenie ma zazwyczaj charakter segmentowy, asymetryczny i pełnościenny. Większość pacjentów prezentuje jedynie stan zapalny w momencie diagnozy, ale z czasem u połowy z nich pojawiają się powikłania (zwężenia, przetoki lub ropnie), które często wymagają interwencji chirurgicznej. Obecne strategie terapeutyczne mają na celu głęboką i długotrwałą remisję, aby zapobiec powikłaniom i zatrzymać postęp choroby [37, 38]. Podobnie jak w przypadku UC, leki blokujące oś IL23/Th17, w tym mirikizumab, stały się obiektem badań w CD [9].

4.1 Mirikizumab w badaniach II fazy w leczeniu CD

Badanie SERENITY było randomizowanym, wielośrodkiem, równoległym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem II fazy trwającym 52 tygodnie sprawdzającym skuteczność mirikizumabu

w leczeniu aktywnej postaci choroby Crohna. Do badania włączano pacjentów w wieku od 18 do 75 lat, u których zdiagnozowano umiarkowaną do ciężkiej postaci CD definiowaną za pomocą skali *Simple Endoscopic Score for Crohn Disease* (SES-CD) ≥ 7 w przypadku CD zlokalizowanej zarówno w jelicie krętym jak i okrężnicy lub ≥ 4 w przypadku CD zlokalizowanej tylko w jelicie krętym oraz którzy prezentowali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję co najmniej jednego z następujących preparatów stosowanych w leczeniu CD: aminosalicylany, budezonid, ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne (np. azatiopryna, 6-merkaptopuryna lub metotreksat) lub wcześniejsza ekspozycja na biologiczne leczenie CD. W badaniu wzięło udział 191 pacjentów. Zostali oni losowo przydzieleni do jednej z grup, w stosunku 2:1:1:2 (a:b:c:d) - a) otrzymujący placebo dożylnie, b) otrzymujący mirikizumab w dawce 200 mg dożylnie, c) otrzymujący mirikizumab w dawce 600 mg dożylnie oraz d) otrzymujący 1000 mg mirikizumabu dożylnie. Pacjenci otrzymywali lek co 4 tygodnie aż do 12 tygodnia [39].

Punktem końcowym badania była odpowiedź endoskopowa, definiowana jako co najmniej 50% redukcja wartości SES-CD w 12. tygodniu. Osiągnięto ją we wszystkich grupach otrzymujących mirikizumab: 25,8% w grupie 200 mg, 37,5% w grupie 600 mg i 43,8% w grupie 1000 mg, w porównaniu do 10,9% w grupie placebo. Remisję endoskopową, definiowaną jako wartość w skali SES-CD < 4 oraz spadek o co najmniej 2 punkty względem wartości wyjściowej w skali SES-CD, uzyskało 15,6% pacjentów przyjmujących mirikizumab w dawce 600 mg oraz 20,3% pacjentów przyjmujących dawkę 1000 mg, podczas gdy tylko 1,6% pacjentów w grupie placebo osiągnęło ten cel. W grupie przyjmującej dawkę 200 mg różnica w porównaniu do placebo nie była istotna. Dodatkowo, zmiany w kryteriach klinicznych, takich jak Indeks Aktywności Choroby Crohna (CDAI), częstotliwość wypróżnień (SF) i ból brzucha (AP), również potwierdziły skuteczność mirikizumabu. Statystycznie istotną poprawę w CDAI i SF można było zaobserwować już w 4. tygodniu dla niektórych dawek, a w 12. tygodniu grupy otrzymujące wyższe dawki (600 mg i 1000 mg) wykazały przewagę nad placebo we wszystkich trzech ocenianych kryteriach klinicznych [40].

W badaniu podtrzymującym pacjenci wcześniej leczeni mirikizumabem, którzy osiągnęli co najmniej 1-punktową redukcję SES-CD, zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do kontynuowania leczenia dożylnego w takiej samej dawce, którą otrzymywali w fazie indukcyjnej, co 4 tygodnie, lub do podawania 300 mg mirikizumabu podskórnie co 4 tygodnie aż do 52. tygodnia badania. Wyniki w obu grupach były obiecujące, z poprawą w badaniu endoskopowym u 58,5% pacjentów otrzymujących lek dożylnie i 58,7% pacjentów otrzymujących lek podskórnie [41].

4.2 Mirikizumab w badaniach III fazy w leczeniu CD

Po dość obiecującej II fazie badań klinicznych mirikizumab poddany został dalszym badaniom. VIVID-1 to badanie III fazy - wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa mirikizumabu u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna. Do badania rekrutowano pacjentów w wieku od

15 do 80 lat. Kryteria włączenia pacjentów do badania obejmowały: rozpoznanie CD co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania, potwierdzone rozpoznanie umiarkowanej lub ciężkiej postaci CD, oceniane na podstawie częstości wypróżnień (SF), wskaźnika bólu brzucha (AP), skali SES-CD oraz wykazanej nietolerancji, utraty odpowiedzi lub niewystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne lub biologiczne leczenie CD. W badaniu nie mogli wziąć udziału pacjenci z rozpoznaniem UC, niesklasyfikowaną chorobą zapalną jelit lub zespołem krótkiego jelita, z obecnymi ropniami, z wyłonioną stomią, po resekcji jelita lub jakiegokolwiek operacji wewnątrzbrzuszej w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem terapii oraz pacjenci, którzy kiedykolwiek otrzymywali w leczeniu przeciwciała przeciwko IL-23. Pacjenci biorący udział w badaniu (n = 1065) zostali losowo przydzieleni w stosunku 6:3:2 do grup: mirikizumab (n = 579) w dawce 900 mg podawanej IV co 4 tygodnie do 12. tygodnia, a następnie 300 mg SC co 4 tygodnie do 52. tygodnia; ustekinumab (n = 287) w pojedynczej dawce IV -6 mg/kg, a następnie 90 mg SC co 8 tygodni do 52. tygodnia lub placebo (n = 199). Po 12. tygodniu pacjenci, którzy odpowiedzieli na placebo, kontynuowali placebo do 52. tygodnia; pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na placebo, otrzymali tę samą zaślepioną terapię mirikizumabem jak opisano powyżej (IV, a następnie SC) [42].

Główne punkty końcowe oceniające przewagę mirikizumabu nad placebo były złożonymi punktami końcowymi: 1) kliniczna odpowiedź w 12. tygodniu oceniana na podstawie dokonywanej przez pacjenta oceny częstości wypróżnień oraz nasilenia bólów brzucha (spadek o co najmniej 30% względem wartości wyjściowej) oraz odpowiedź endoskopowa podstawie SES-CD (co najmniej 50% spadek względem wartości wyjściowej) w 52. tygodniu, oraz 2) kliniczna odpowiedź w 12. tygodniu oraz remisja kliniczna oceniana za pomocą wskaźnika aktywności choroby Crohna (CDAI) w 52. tygodniu. (warunek remisji = CDAI < 150 punktów) [42].

Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono: odpowiedź endoskopową w 12. oraz 52. tygodniu, remisję kliniczną w 12. tygodniu oraz w 52. tygodniu, odpowiedź kliniczną w 12. oraz 52. tygodniu, remisję endoskopową w 12 i 52 tygodniu definiowaną jako wartość w skali SES-CD < 4 oraz spadek o co najmniej 2 punkty względem wartości wyjściowej w skali SES-CD [43]. Skuteczność mirikizumabu w porównaniu z ustekinumabem oceniano na podstawie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź endoskopową oraz odsetka pacjentów osiągających remisję kliniczną według Indeksu Aktywności Choroby Crohna (CDAI) w 52. tygodniu.

Oba główne punkty końcowe badania VIVID-1 zostały osiągnięte: 1) odpowiedź kliniczną w 12 tygodniu wraz z odpowiedzią endoskopową w 52. tygodniu osiągnęto 38% pacjentów otrzymujących mirikizumab oraz 9% pacjentów w grupie placebo; 2) odpowiedź kliniczną w 12 tygodniu wraz z kliniczną remisją w 52 tygodniu uzyskało 45,4% pacjentów otrzymujących mirikizumab oraz 19,6% pacjentów otrzymujących placebo. Wszystkie drugorzędowe punkty końcowe również zostały osiągnięte [44]. W porównaniu z ustekinumabem, mirikizumab wykazał się podobną skutecznością w obu ocenianych kryteriach [45]. Obecnie prowadzone badanie VIVID 2 ma na celu długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa mirikizumabu [46]. Na ten moment

mirikizumab nie jest dopuszczony do obrotu w wskazaniu do leczenia CD w żadnym kraju na świecie.

5. Podsumowanie

IL-23 jest kluczową cytokiną w regulacji odpowiedzi immunologicznej, zwłaszcza w procesach zapalnych. Jest to heterodimeryczna cytokina, która oddziałuje z receptorem IL-23R, co prowadzi do aktywacji szlaku sygnalizacyjnego Jak-Stat i promuje produkcję prozapalnych cytokin. Szczególnie istotną rolę odgrywa w różnicowaniu naiwnych komórek T CD4+ w komórki Th17, co prowadzi do aktywacji kaskady prozapalnych cytokin, takich jak IL-17, IL-6 i TNF. W nieswoistych chorobach zapalnych jelit, takich jak wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Crohna, obserwuje się podwyższone poziomy IL-23 oraz komórek Th17 w błonie śluzowej jelit. Blokowanie IL-23 ma potencjał terapeutyczny, co może prowadzić do zmniejszenia nasilenia stanu zapalnego w tych chorobach. Mirikizumab, humanizowane przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw podjednostce p19 interleukiny IL-23, wykazał znaczący potencjał w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (UC). Badania kliniczne II i III fazy wykazały, że lek ten może indukować remisję kliniczną, poprawę endoskopową oraz odpowiedź kliniczną u pacjentów z UC, szczególnie tych, u których inne terapie, w tym leczenie biologiczne, okazały się nieskuteczne. W badaniach mirikizumab nie tylko poprawiał wskaźniki kliniczne, ale także utrzymywał te efekty w długoterminowej terapii podtrzymującej. Wyniki badań zarówno II jak i III fazy doprowadziły do dopuszczenia leku do obrotu na terenie Unii Europejskiej, Stanów Zjednoczonych, Kanady oraz Japonii. Na podstawie pozytywnych wyników uzyskanych w badaniu VIVID-1, mirikizumab staje się obiecującym potencjalnym preparatem do zastosowania w leczeniu CD. Nie jest jednak aktualnie dopuszczony do obrotu. Mirikizumab wykazuje obiecujące wyniki w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i może potencjalnie przynieść korzyści pacjentom z chorobą Crohna, jednak potrzebne są dalsze badania, aby w pełni ocenić jego skuteczność i bezpieczeństwo w tej grupie pacjentów.

Wkład Autorów: Opracowanie koncepcji: J.O. i K.K.; metodologia: J.O i M.S.; walidacja: M.Sa, M.B, P.A, K.H., B.G., K.M, zarządzanie danymi: M.S., J.O., M.B., K.H. i P.A.; pisanie - przygotowanie pierwotnego projektu: J.O., K.K.; pisanie - przegląd i edytowanie: M.S., K.H., M.B., K.H. B.G., K.M, ; wizualizacja: M.Sa.; Wszyscy autorzy zapoznali się z opublikowaną wersją rękopisu i ją zaakceptowali.

Finansowanie: Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych

Konflikt interesów: Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Bibliografia

1. Tan, Z.Y.; Bealgey, K.W.; Fang, Y.; Gong, Y.M.; Bao, S. Interleukin-23: immunological roles and clinical implications. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2009**, *41(4)*, 733-5 DOI: 10.1016/j.biocel.2008.04.027

2. Duvallet, E.; Semerano, L.; Assier, E.; Falgarone, G.; Boissier, M.C.; Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann. Med.* **2011**, *43*(7), 503-11, DOI:10.3109/07853890.2011.577093
3. Tian, Z.; Zhao, Q.; Teng, X. Anti-IL23/12 agents and JAK inhibitors for inflammatory bowel disease. *Front. Immunol.* **2024**, *15*, Art. No: 1393463. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1393463
4. Tang, C.; Chen, S.; Qian, H.; Huang, W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology* **2012**, *135*(2), 112-124. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2011.03522.x
5. Danese, S.; Furfaro, F.; Vetrano, S. Targeting S1P in Inflammatory Bowel Disease: New Avenues for Modulating Intestinal Leukocyte Migration. *J. Crohns Colitis* **2017**, *12*(suppl_2), 678-586. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjx107
6. Aggarwal, S.; Gurney, A.L. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J. Leukoc. Biol.* **2002**, *71*(1), 1-8. DOI: 10.1189/jlb.71.1.1
7. Aggarwal, S.; Ghilardi, N.; Xie, M.H.; de Sauvage, F.J.; Gurney, A.L. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*(3), 1910-1914. DOI:10.1074/jbc.M207577200
8. Steere, B.; Beidler, C.; Martin, A.; Bright, S.; Kikly, K.; Benschop, R.J. Generation and Characterization of Mirikizumab, a Humanized Monoclonal Antibody Targeting the p19 Subunit of IL-23. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2023**, *387*(2), 180-187. DOI:10.1124/jpet.122.001512
9. Lees, C.W.; Barrett, J.C.; Parkes, M.; Satsangi, J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* **2011**, *60*(12), 739-753 DOI:10.1136/gut.2009.199679
10. Levin, A.A.; Gottlieb, A.B. Specific targeting of interleukin-23p19 as effective treatment for psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2014**, *70*(3), 555-561. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.10.043
11. Elson, C.O.; Cong, Y.; Weaver, C.T.; Schoeb, T.R.; McClanahan, T.K.; Fick, R.B. et al. Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice. *Gastroenterology* **2007**, *132*(7), 2359-70. DOI:10.1053/j.gastro.2007.03.104
12. Hammerhøj, A.; Boye, T.L.; Langholz, E.; Nielsen, O.H. Mirikizumab (Omvoh™) for ulcerative colitis. *Trends Pharmacol. Sci.* **2024**, *45*(3), 281-2. DOI:10.1016/j.tips.2024.01.001
13. Feuerstein, J.D.; Cheifetz, A.S. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin. Proc.* **2014**, *89*(11), 1553-1563. DOI:10.1016/j.mayocp.2014.07.002
14. Tontini, G.E.; Vecchi, M.; Pastorelli, L.; Neurath, M.F.; Neumann, H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World J. Gastroenterol.* **2015**, *21*(1), 21-46. DOI:10.3748/wjg.v21.i1.21
15. Rao, S.S.; Holdsworth, C.D.; Read, N.W. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* **1988**, *29*(3), 342-5. DOI:10.1136/gut.29.3.342
16. Raine, T.; Bonovas, S.; Burisch, J.; Kucharzik, T.; Adamina, M.; Annese, V. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J. Crohns Colitis* **2021**, *16*(1), 2-17. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjab178
17. Danese, S.; Fiocchi, C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.* **2006**, *12*(30), 4807-12. DOI:10.3748/wjg.v12.i30.4807
18. Dragasevic, S.; Stankovic, B.; Sokic-Milutinovic, A.; Milosavljevic, T.; Milovanovic, T.; Lukic, S. et al. Importance of TLR9-IL23-IL17 axis in inflammatory bowel disease development: Gene expression profiling study. *Clin. Immunol.* **2018**, *197*, 86-95. DOI:10.1016/j.clim.2018.09.001
19. Sandborn, W.J.; Ferrante, M.; Bhandari, B.R.; Berliba, E.; Feagan, B.G.; Hibi, T. et al. Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* **2020**, *158*(3), 537-549.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.08.043
20. Sandborn, W.J.; Sands, B.E.; Vermeire, S.; Leung, Y.; Guo, X.; Modesto, I. et al. Modified Mayo score versus Mayo score for evaluation of treatment efficacy in patients with ulcerative colitis: data from the tofacitinib OCTAVE program. *Therap. Adv. Gastroenterol.* **2022**, *15*, Art. No: 7562848221136331. DOI: 10.1177/17562848221136331
21. II phase clinical trial of mirikizumab in UC [accessed and cited 2024 27.07]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02589665>.
22. Sandborn, W.J.; Ferrante, M.; Bhandari, B.R.; Berliba, E.; Hibi, T.; D'Haens, G.R. et al. Efficacy and Safety of Continued Treatment With Mirikizumab in a Phase 2 Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2022**, *20*(1), 105-115.e14. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.09.028
23. Badanie LUCENT-1 - III faza badań klinicznych mirikizumabu w leczeniu UC [accessed and cited 2024 27.07]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03518086>.
24. Efficacy and Safety of Mirikizumab as Induction Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results From the Phase 3 LUCENT-1 Study. *Gastroenterol. Hepatol.* **2022**; *18*(4 Suppl 1), 7-8.
25. D'Haens, G.; Kobayashi, T.; Morris, N.; Lissos, T.; Hoover, A.; Li, X. et al. OP26 Efficacy and safety of mirikizumab as induction therapy in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis: Results from the Phase 3 LUCENT-1 study. *J. Crohns Colitis* **2022**, *16*(Supplement_1), i028-i029. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab232.025
26. D'Haens, G.; Dubinsky, M.; Kobayashi, T.; Irving, P.M.; Howaldt, S.; Pokrotnieks, J. et al. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* **2023**, *388*(26), 2444-2455. DOI:10.1056/NEJMoa2207940
27. LUCENT-2 Badanie podtrzymujące z zastosowaniem mirikizumabu u uczestników z umiarkowanie do ciężko aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. [accessed and cited 2024 27.07]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT035>

24092

28. Kobayashi, T.; Matsuoka, K.; Watanabe, M.; Hisamatsu, T.; Hirai, F.; Milata, J. et al. Efficacy and safety of mirikizumab as induction and maintenance therapy for Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a subgroup analysis of the global phase 3 LUCENT-1 and LUCENT-2 studies. *Intest. Res.* **2024**, *22*(2), 172-85. DOI:10.5217/ir.2023.00043
29. LUCENT -3. Badanie oceniające długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo mirikizumabu u uczestników z umiarkowanie do ciężko aktywną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. [accessed and cited 2024 27.07]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03519945>.
30. Sands, B.E.; D'Haens, G.; Clemow, D.B.; Irving, P.M.; Johns, J.T.; Hunter, T. 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**, *30*(6), 1044-1045. DOI: 10.1093/ibd/izae024
31. SHINE1 - Badanie mirikizumabu u dzieci i nastolatków z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [accessed and cited 2024 27.07] Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04004611>.
32. PK, Efficacy, and Safety of Mirikizumab as Induction Therapy in Pediatric Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results From the Phase 2 SHINE-1 Study. *Gastroenterol. Hepatol.* **2023**, *19*(7 Suppl 3), 8-9.
33. Informacja producenta dotycząca dopuszczenia mirikizumabu (Omvoh) na terenie USA we wskazaniu do leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci UC u osób dorosłych [accessed and cited 2024 27.07]. Available from: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-lillys-omvohtm-mirikizumab-mrkz-first-class>
34. Informacja ze strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) dotycząca leku Omvoh (mirikizumab) [accessed and cited 2024 27.07]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/omvoh>
35. Decyzja o dopuszczeniu leku Omvoh(mirikizumab) na terenie Kanady do leczenia umiarkowanego i ciężkiego UC [accessed and cited 2024 27.07]. Available from: <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SBD1695821197450>.
36. Decyzja Japońskiej Agencji Leków o dopuszczeniu leku Omvoh (mirikizumab) do obrotu na terenie Japonii do leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci UC u dorosłych [accessed and cited 2024 27.07]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/23994A5>.
37. Shanahan, F. Crohn's disease. *The Lancet.* **2002**, *359*(9300), 62-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07284-7
38. Baumgart, D.C.; Sandborn, W.J. Crohn's disease. *The Lancet.* **2012**, *380*(9853), 1590-605. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60026-9
39. SERENITY - badanie skuteczności mirikizumabu u pacjentów z aktywną chorobą Crohna [accessed and cited 2024.27.07]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02891226>.
40. Avedillo-Salas, A.; Corral-Cativiela, S.; Fanlo-Villacampa, A.; Vicente-Romero, J.; The Efficacy and Safety of Biologic Drugs in the Treatment of Moderate-Severe Crohn's Disease: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)* **2023**, *16*(11), ART. No: 1581. DOI: 10.3390/ph16111581
41. Sands, B.E.; Peyrin-Biroulet, L.; Kierkus, J.; Higgins, P.D.R.; Fischer, M.; Jairath, V. et al. Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* **2022**, *162*(2), 495-508. DOI:10.1053/j.gastro.2021.10.050
42. VIVID-1 - badanie skuteczności mirikizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Crohna [accessed and cited 2024 27.07]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03926130>.
43. Aslam, M.; Ali, M.H.; Irfan, H.; Mirikizumab: A promising breakthrough in Crohn's disease treatment. *Health Sci. Rep.* **2024**, *7*(8), Art. No: e2294. DOI:10.1002/hsr2.2294
44. Ferrante, M.; Danese, S.; Chen, M.; D'Haens, G.; Ghosh, S.; Hisamatsu, T. et al. OP05 Primary efficacy and safety of mirikizumab in moderate to severe Crohn's Disease: results of the treat-through VIVID 1 study. *J. Crohns Colitis* **2024**, *18*(Supplement_1), i7-i9. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad212.0005
45. Jairath, V.; Sands, B.E.; Bossuyt, P.; Farraye, F.; Ferrante, M.; Hisamatsu, T. et al. OP35 Efficacy of mirikizumab in comparison to ustekinumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: Results from the phase 3 VIVID 1 study. *J. Crohns Colitis* **2024**, *18*(Supplement_1), i62-i4. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjad212.0035
46. VIVID-2 - Długoterminowe badanie rozszerzone mirikizumabu u uczestników z chorobą Leśniowskiego-Crohna [accessed and cited 2024 27.07]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04232553>.