

# New kids on the block: IL-23 Antagonisten

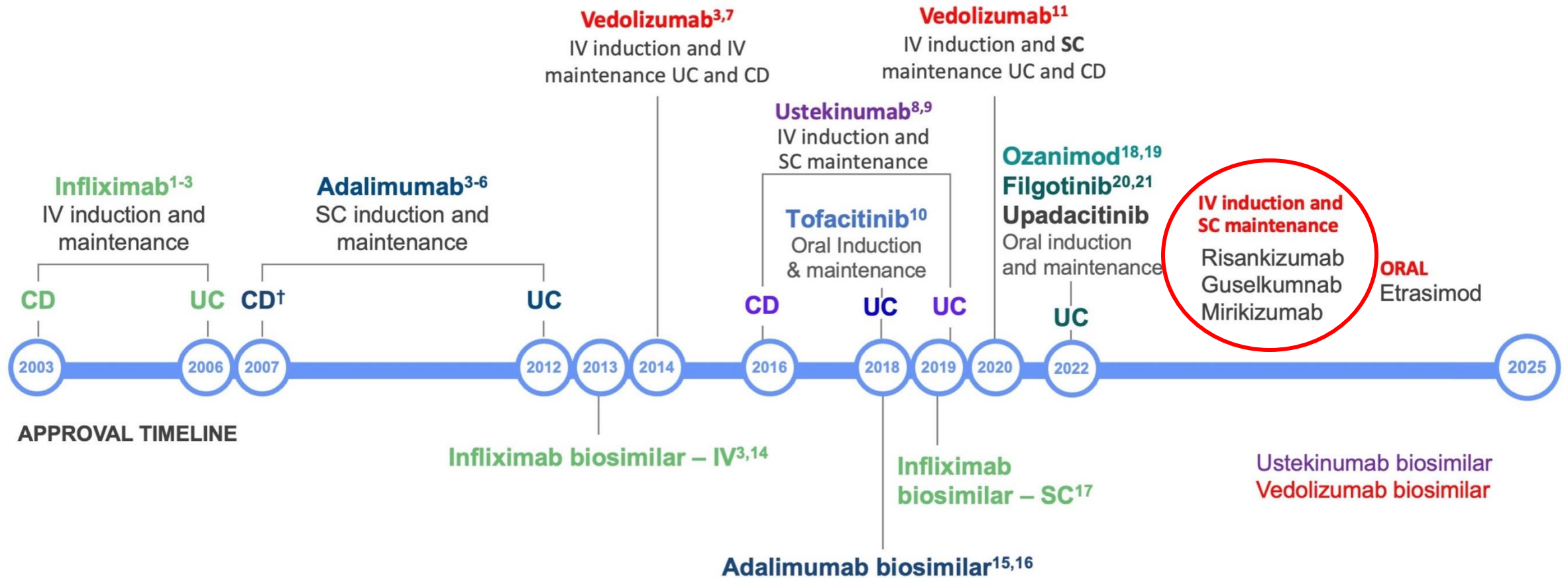
Prof. Dr. med. Emanuel Burri

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitäres Zentrum für Innere Medizin,  
Kantonsspital Baselland

# Disclosures

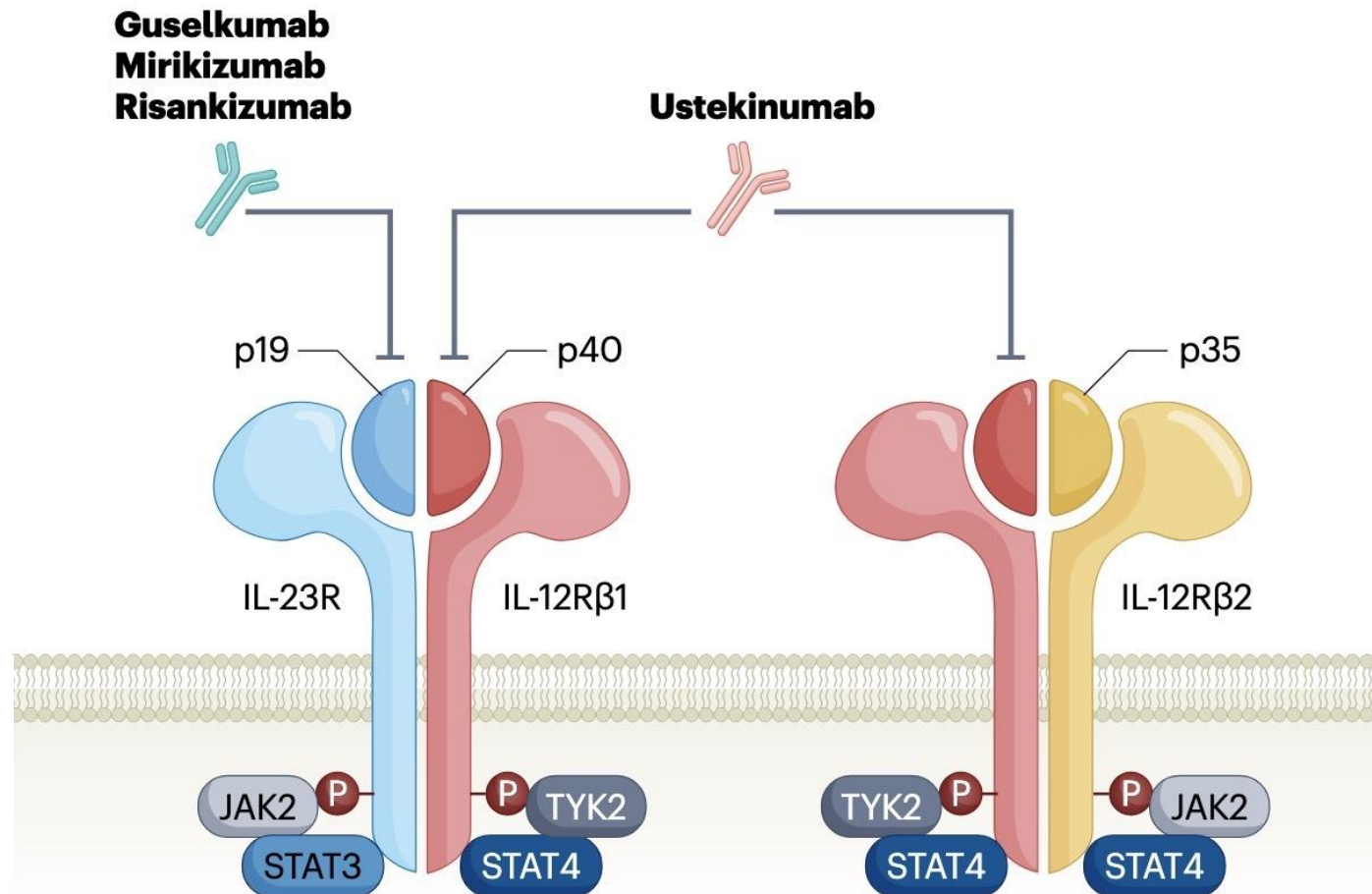
- Emanuel Burri has received consultant and/or speaker fees from Abbvie, Allergan, Amgen, Buehlmann Laboratories, Lily, Boston Scientific, Bristol Myers Squibb, Dr. Falk Pharma, Ewopharma AG, Ferring, Janssen-Cilag, MSD, Norgine, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Takeda, Tillots, and Vifor

# Viele alte und viele neue Medikamente...



# Von Ustekinumab zu IL-23 Hemmung Risankizumab/Skyrizi<sup>®</sup>, Mirikizumab/Omvoh<sup>®</sup>, Guselkumab/Tremfya<sup>®</sup>

- Hemmung der intrazellulären Signaltransduktion und pro-inflammatorischen Zytokinproduktion



## IL-23

- T<sub>H</sub>17 pathway
- IL-17, IL-22
- Innate immune response
- Leukocyte migration

## IL-12

- T<sub>H</sub>1 pathway
- TNF, IFN $\gamma$
- Macrophage activation
- CD8<sup>+</sup> T cell proliferation

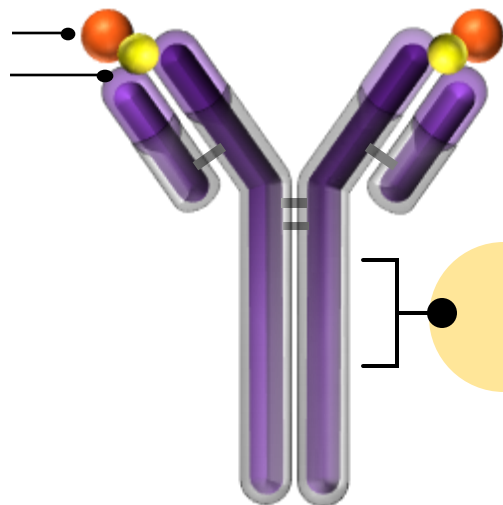
# Unterschiedliche Molekülstrukturen – klinisch relevant?

- Mutierter FC-Rezeptor bei Risankizumab und Mirikizumab. Wild-Typ bei Guselkumab

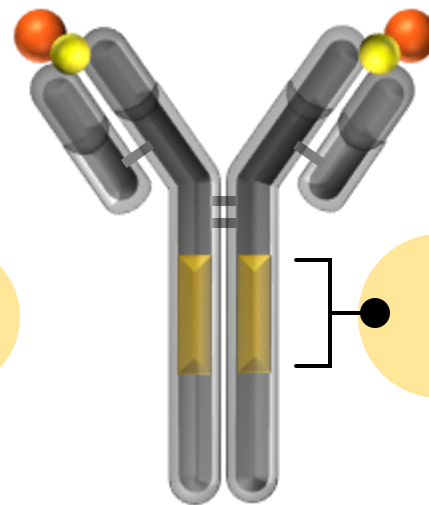
Antibody	Fully human	Humanised	Humanised
Antigen	IL-23p19	IL-23p19	IL-23p19
Isotype	IgG1	IgG1	IgG4
Fc domain	Native/wild type	Mutated (LALA)	Mutated (FALA)

IL-23

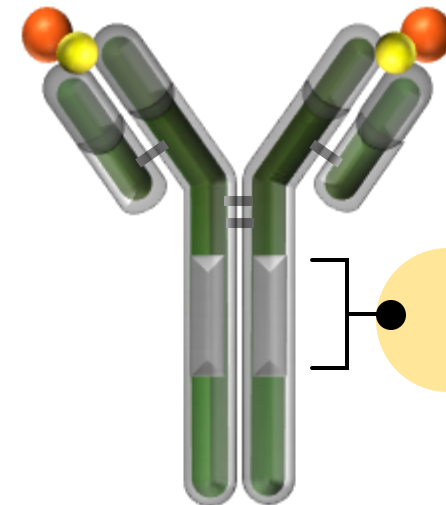
p40  
p19



**Guselkumab (GUS)**



**Risankizumab (RZB)**



**Mirikizumab (MIRI)**

# Nebenwirkungen von IL23-Hemmern

Insgesamt ausgezeichnete Verträglichkeit!

- Allergische Reaktionen
- Myalgie
- Arthralgie
- Kopfschmerzen
- Infektionen (meist leicht, wie Rhinosinusitis)

→ Neoplasien sind nicht häufiger

→ Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nicht häufiger

→ für Empfängnis und bei Schwangerschaft: individuelle Risikobeurteilung (noch wenig Daten)



# Zulassungen und Limitationen

***Colitis ulcerosa / Morbus Crohn:*** erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Aktivität, bei denen konventionelle Therapien oder die Behandlung mit einem Biologikum ungenügend angesprochen haben, nicht mehr ansprechen, oder nicht vertragen wurden.

- **Risankizumab**

- Bei Nicht-Ansprechen nach **Woche 12** muss die Therapie abgesetzt werden. Erneute Kostengutsprache nach 1 Jahr
- C. ulcerosa: Befristete Limitation (30.09.2028). Eine erneute Induktionsphase wird nicht vergütet.

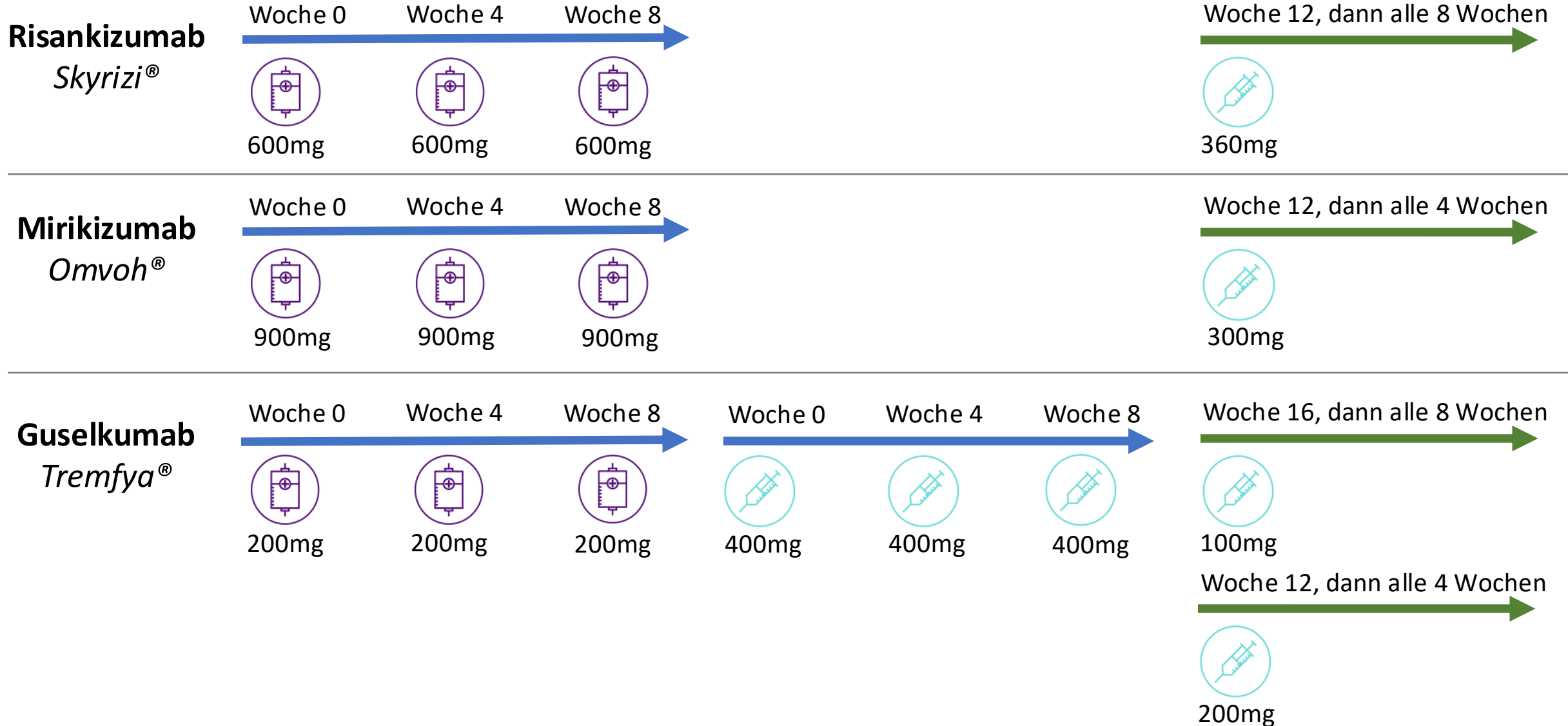
- **Mirikizumab**

- Bei Nicht-Ansprechen nach **Woche 12** (M. Crohn) oder **Woche 24** (C. ulcerosa) muss die Therapie abgesetzt werden. Erneute Kostengutsprache nach 1 Jahr
- Bei Nicht-Ansprechen auf eine erneute Induktionstherapie muss die Behandlung abgesetzt werden

- **Guselkumab**

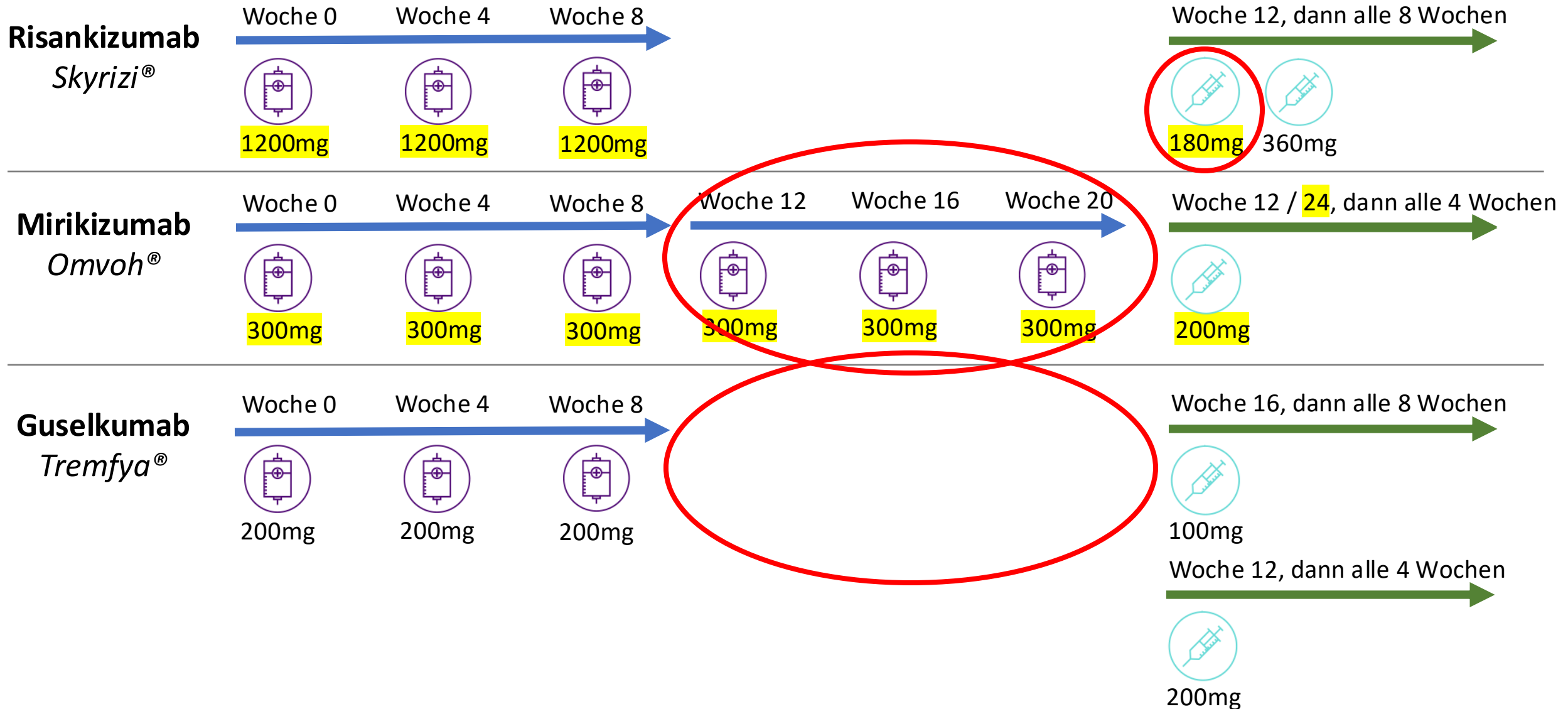
- Bei Nicht-Ansprechen nach **Woche 12** muss die Therapie abgesetzt werden. Erneute Kostengutsprache nach 1 Jahr

# Dosierung und Intervalle - M. Crohn



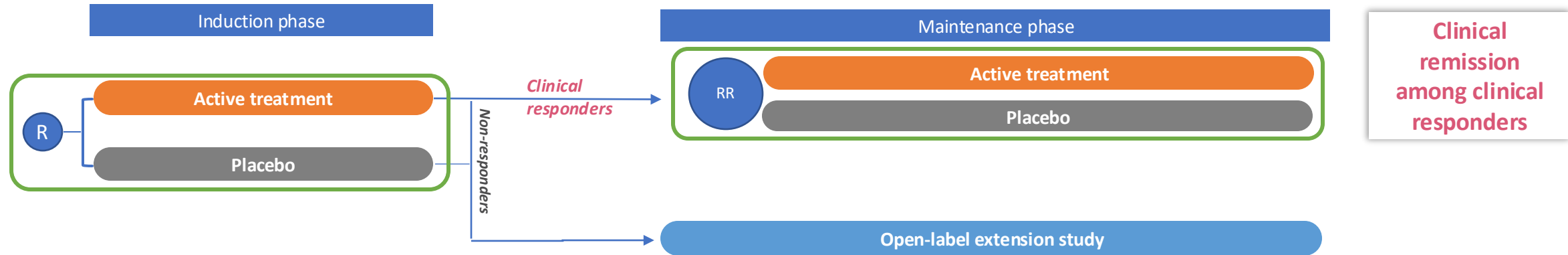


# Dosierung und Intervalle – C. ulcerosa

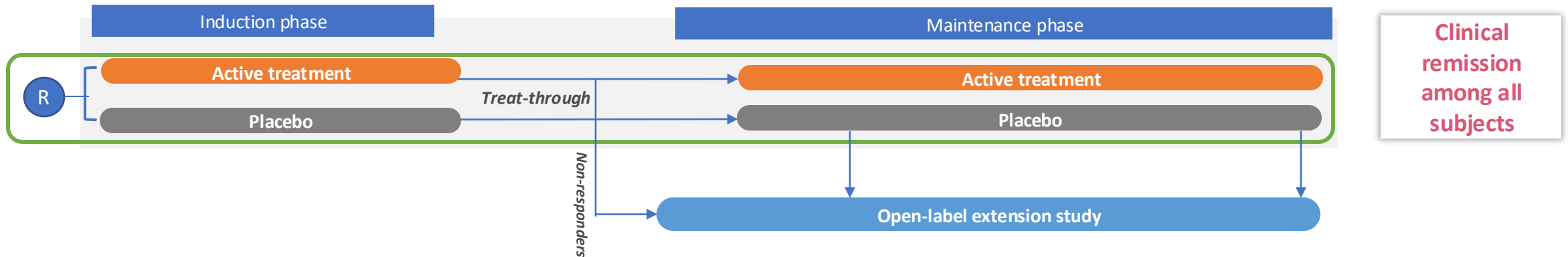


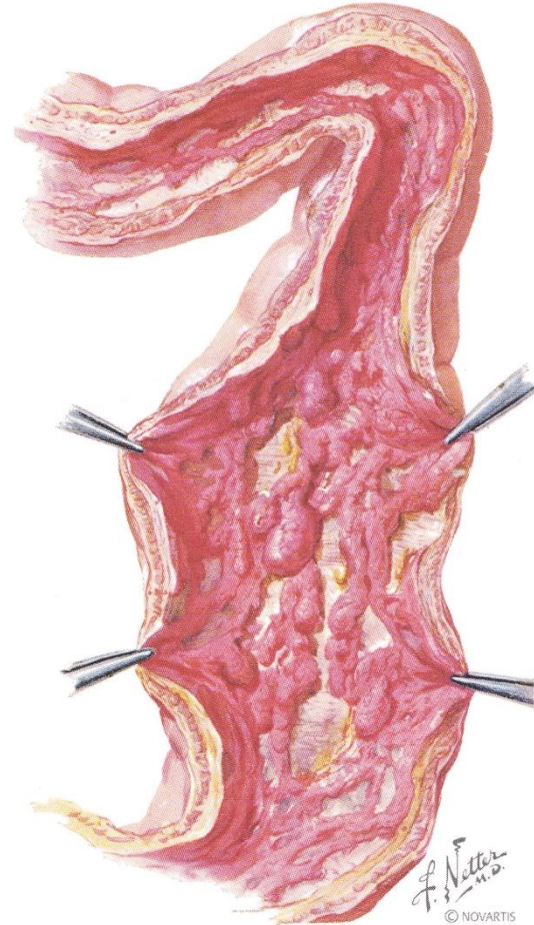
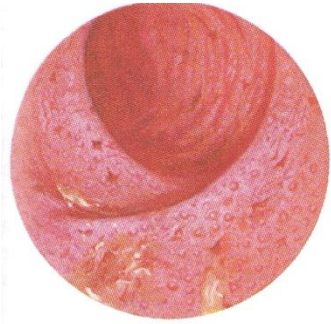
# Unterschiede in den Phase III Studien

**Responder re-randomization trial** (Guselkumab iv/sc, Mirikizumab, Risankizumab bei C. ulcerosa; Risankizumab bei M. Crohn)



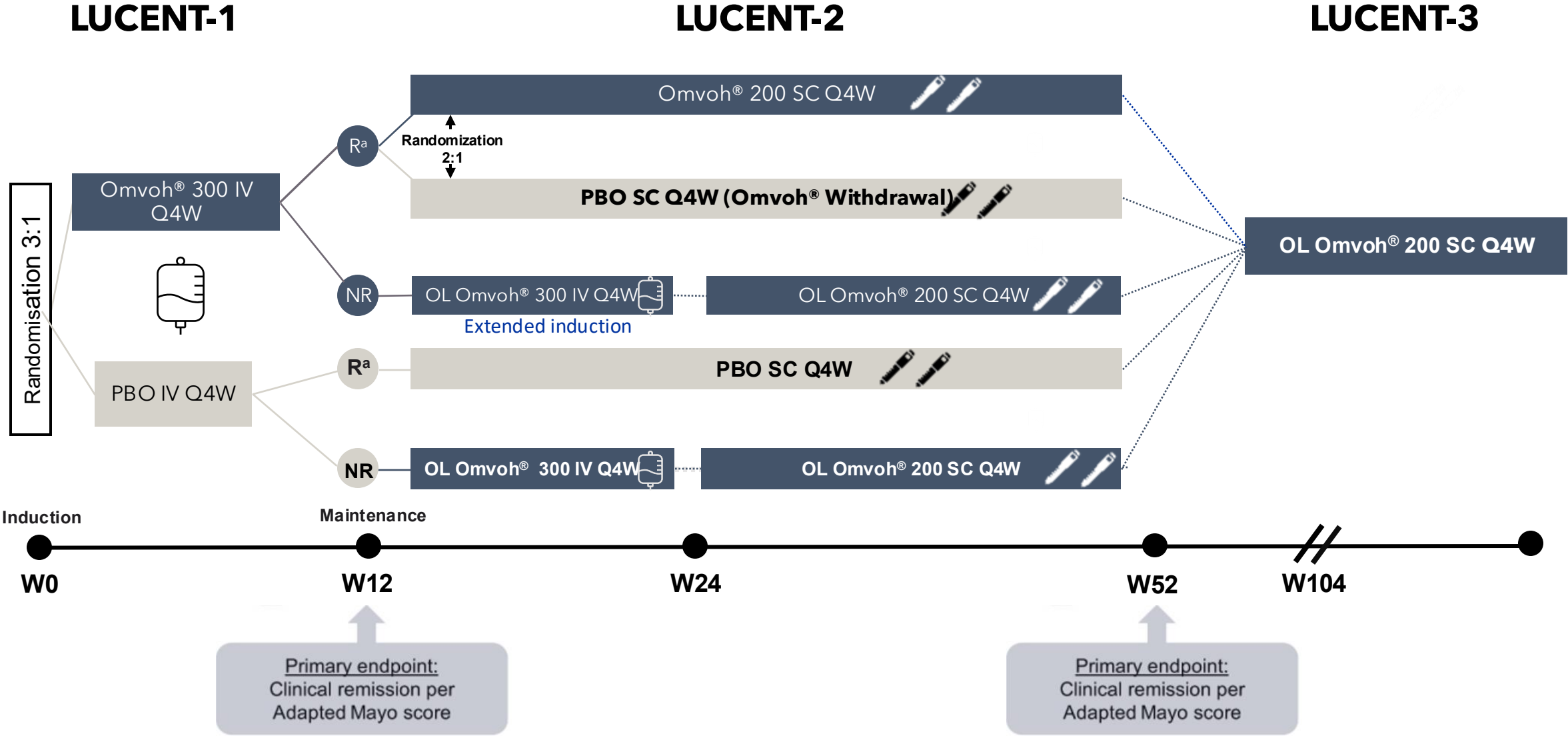
**Treat-through trial** (Guselkumab iv/sc und Mirikizumab bei M. Crohn, Guselkumab sc/sc bei C. ulcerosa und M. Crohn)





# Colitis ulcerosa

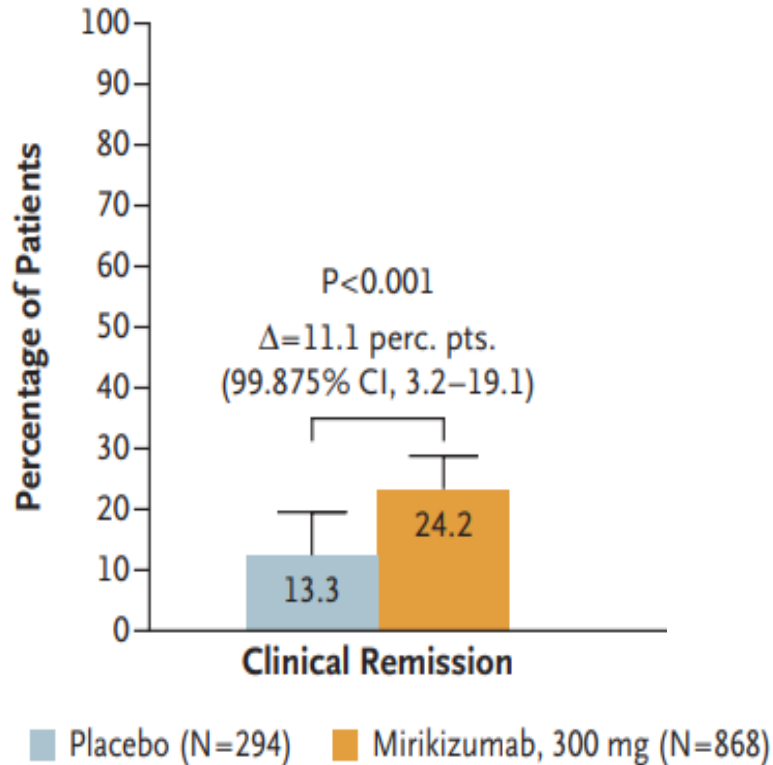
# Mirikizumab Phase III Studienprogramm



# Mirikizumab Induktions- und Erhaltungsphase

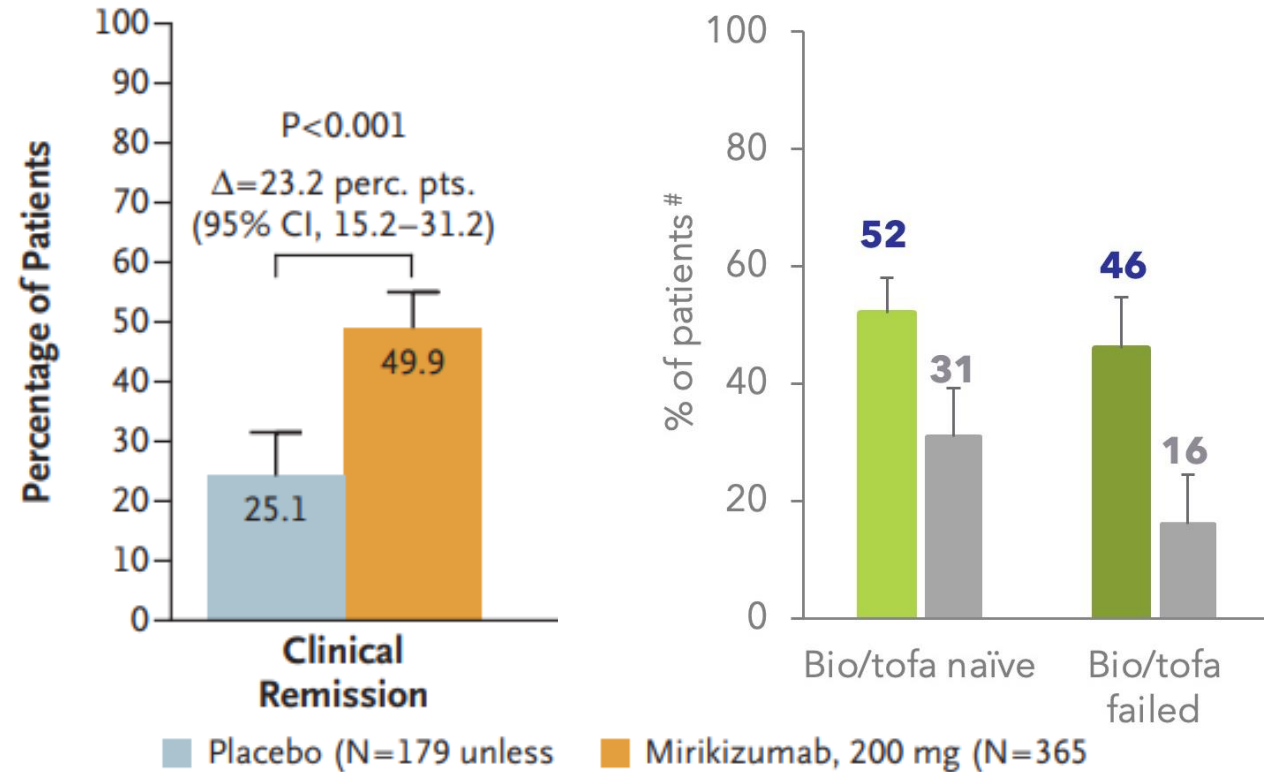
- Klinische Remission nach 12 Wochen

Adaptierter Mayo Score: Stuhlfrequenz  $\leq 1$  und  $\leq$  Baseline, Rektales Blut 0, Endoskopie  $\leq 1$

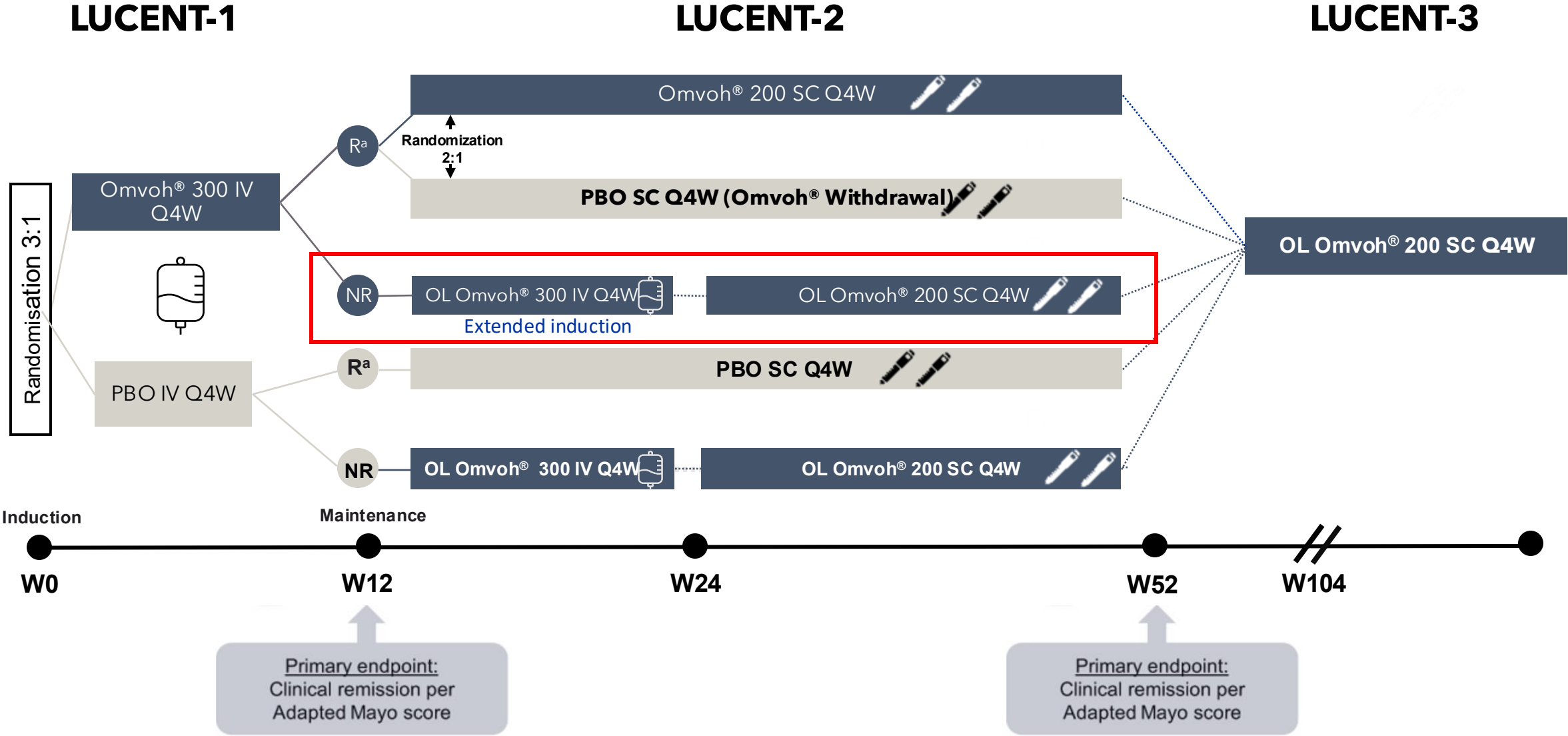


- Klinische Remission nach 52 Wochen

Adaptierter Mayo Score: Stuhlfrequenz  $\leq 1$  und  $\leq$  Baseline, Rektales Blut 0, Endoskopie  $\leq 1$



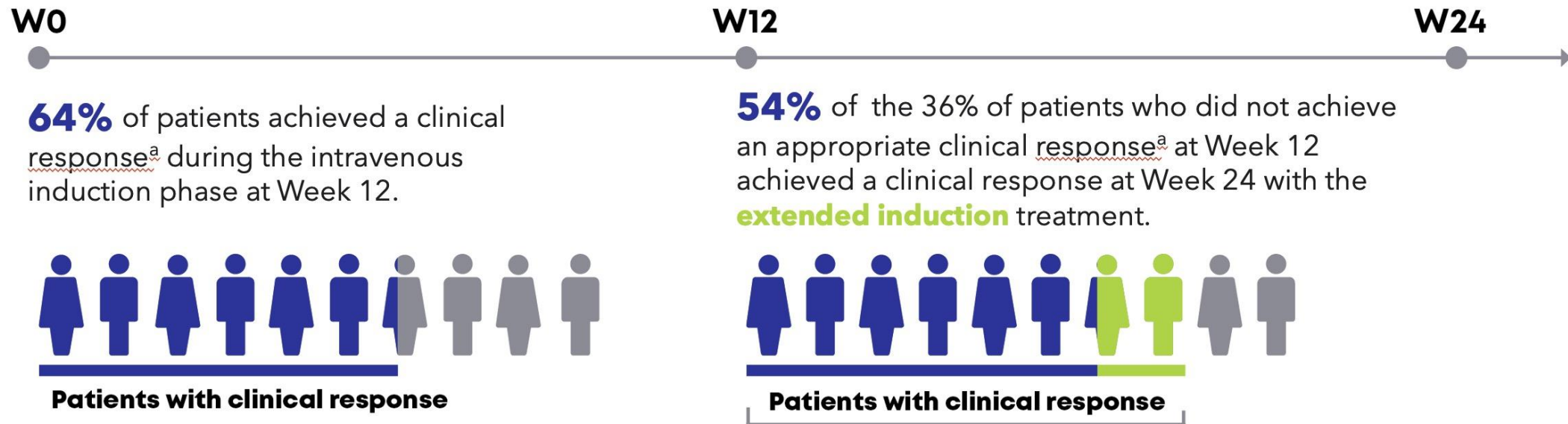
# Mirikizumab Phase III Studienprogramm



# Mirikizumab verlängerte Induktionstherapie

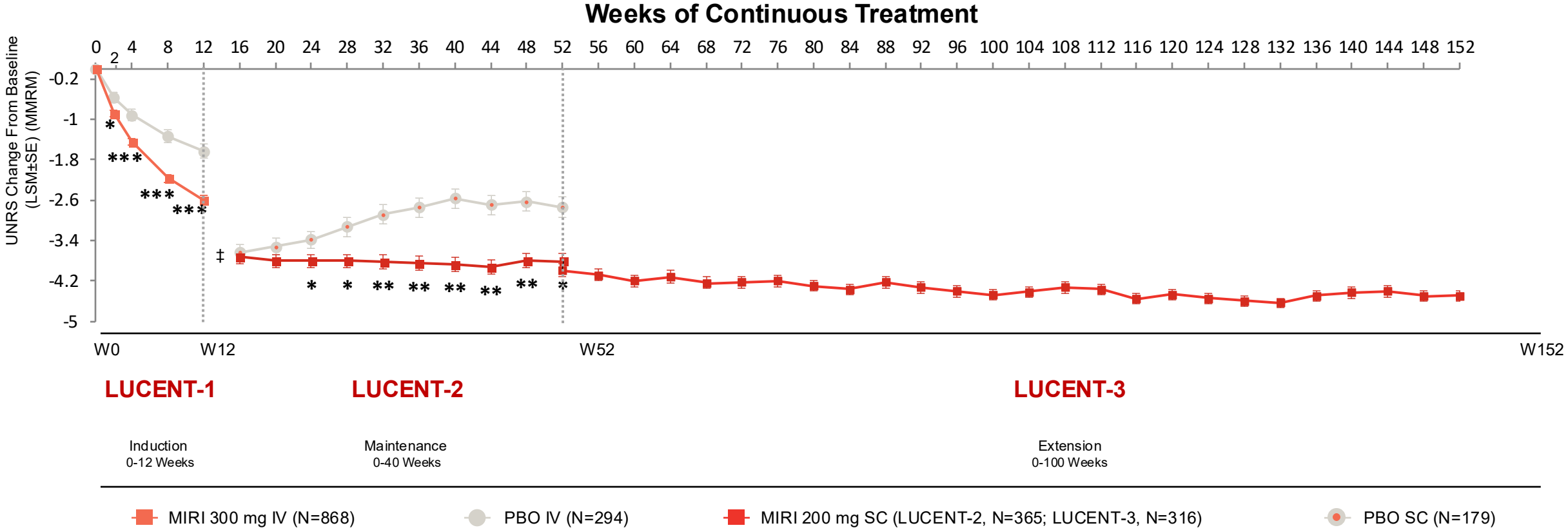
- Verlängerte Iv-Induktion bei ungenügendem klinischem Ansprechen

Reduktion modifizierter Mayo Score  $\geq 2$  Punkte/ $\geq 30\%$ , Rektale Blutung 0/1 oder Reduktion  $\geq 1$  Punkt von Baseline



⇒ 36% dieser Patienten erreichen nach verlängerter Induktion eine klinische Remission in Woche 52

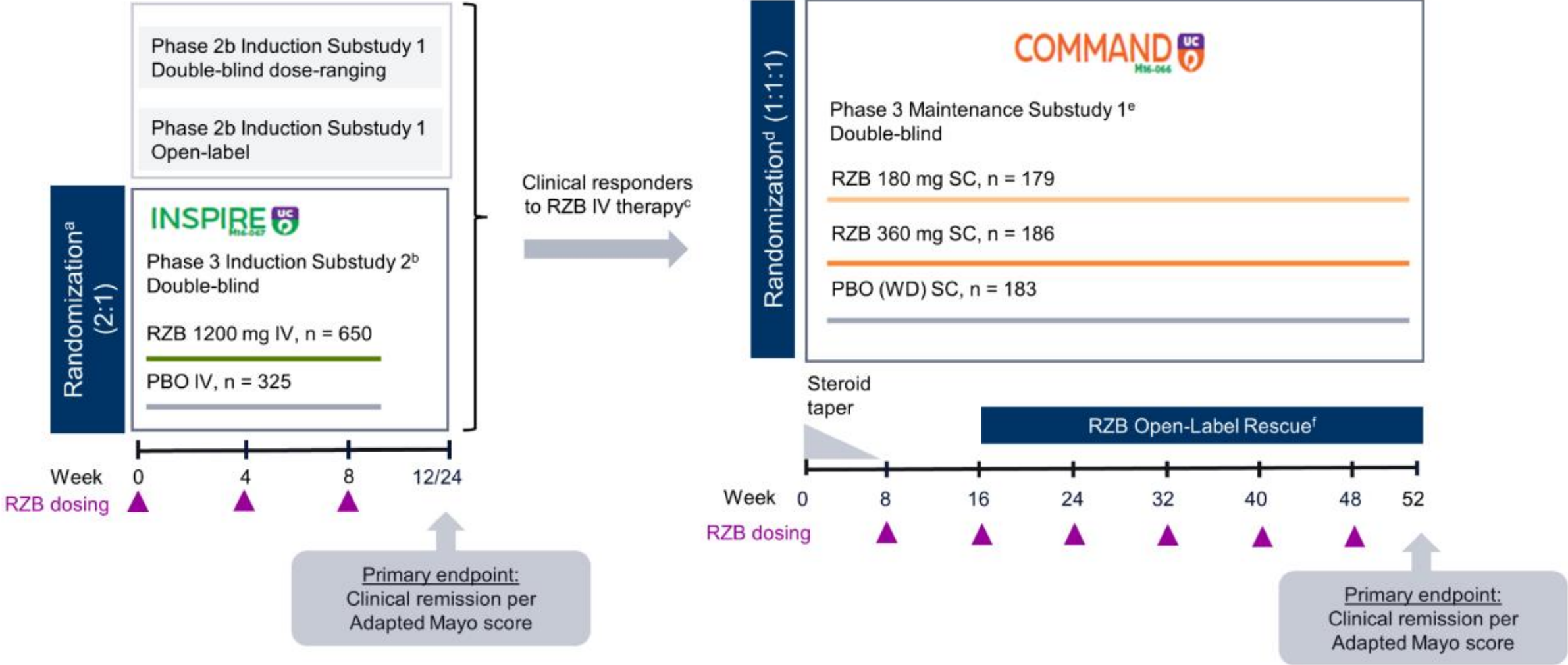
# Mirikizumab – Wirksamkeit auf Stuhldrang („Urgency“)



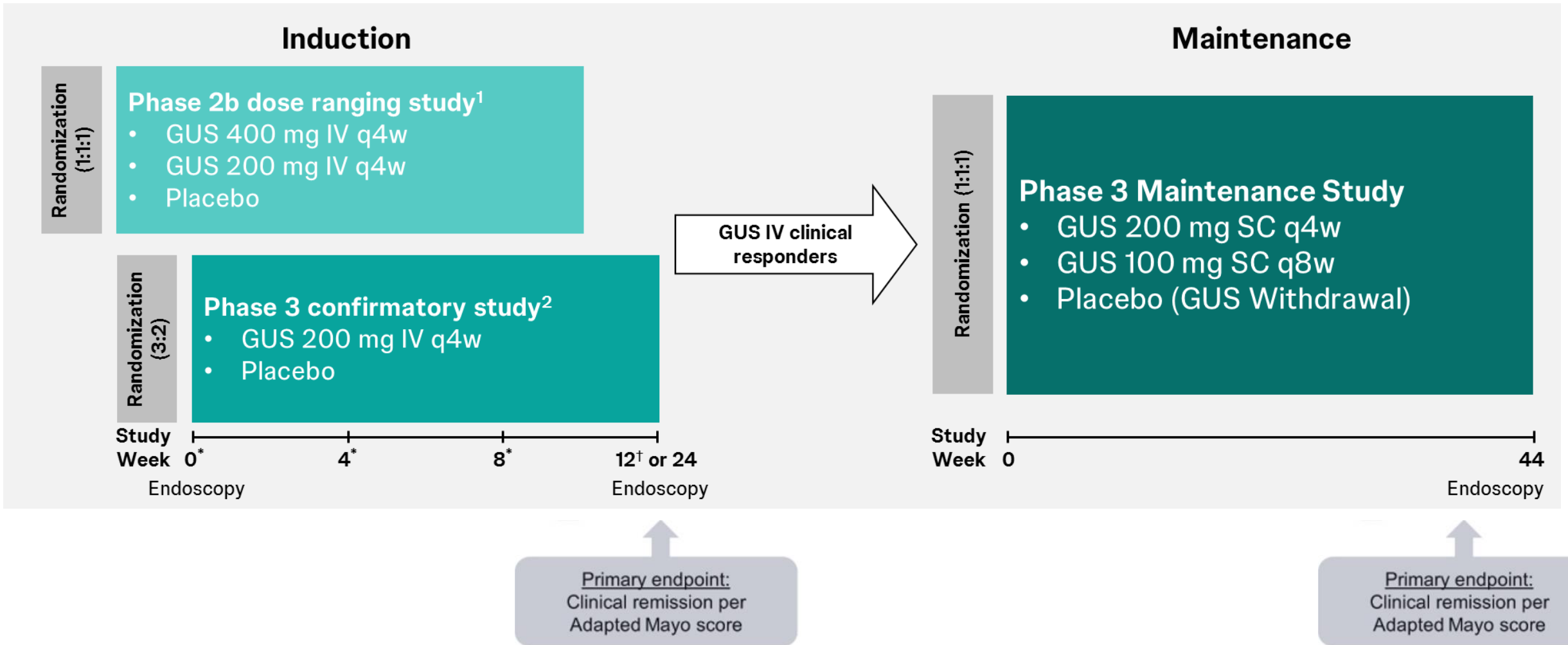
Sands BE, et al. Inflamm Bowel Dis. 2025 Jul 7;31(7):1876-1890



# Risankizumab Phase III Studienprogramm



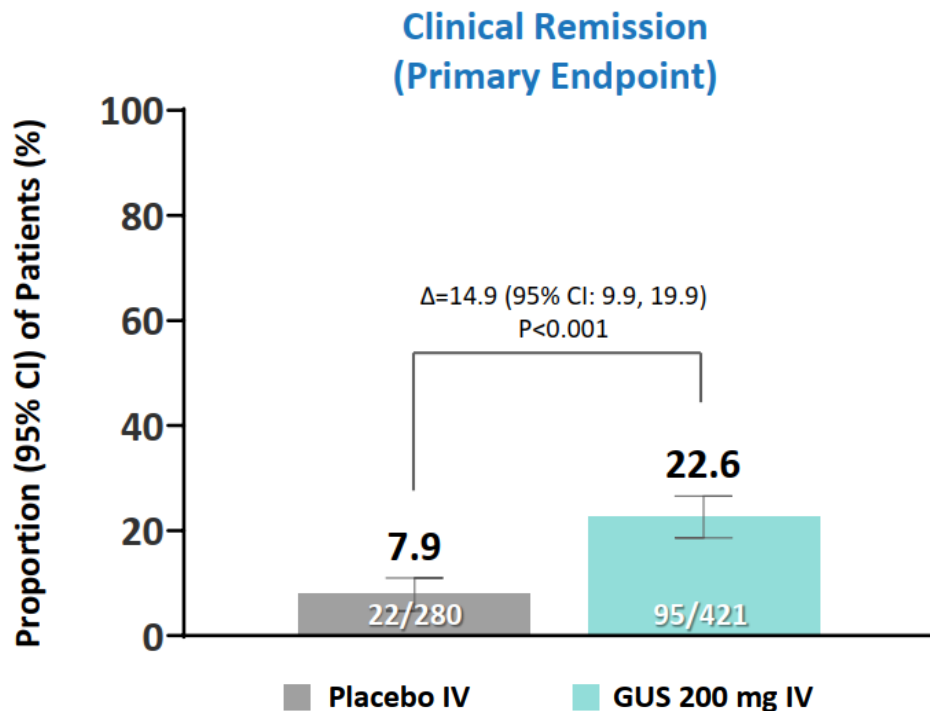
# Guselkumab Phase III Studienprogramm (QUASAR Trial)



# Guselkumab Induktions- und Erhaltungsphase

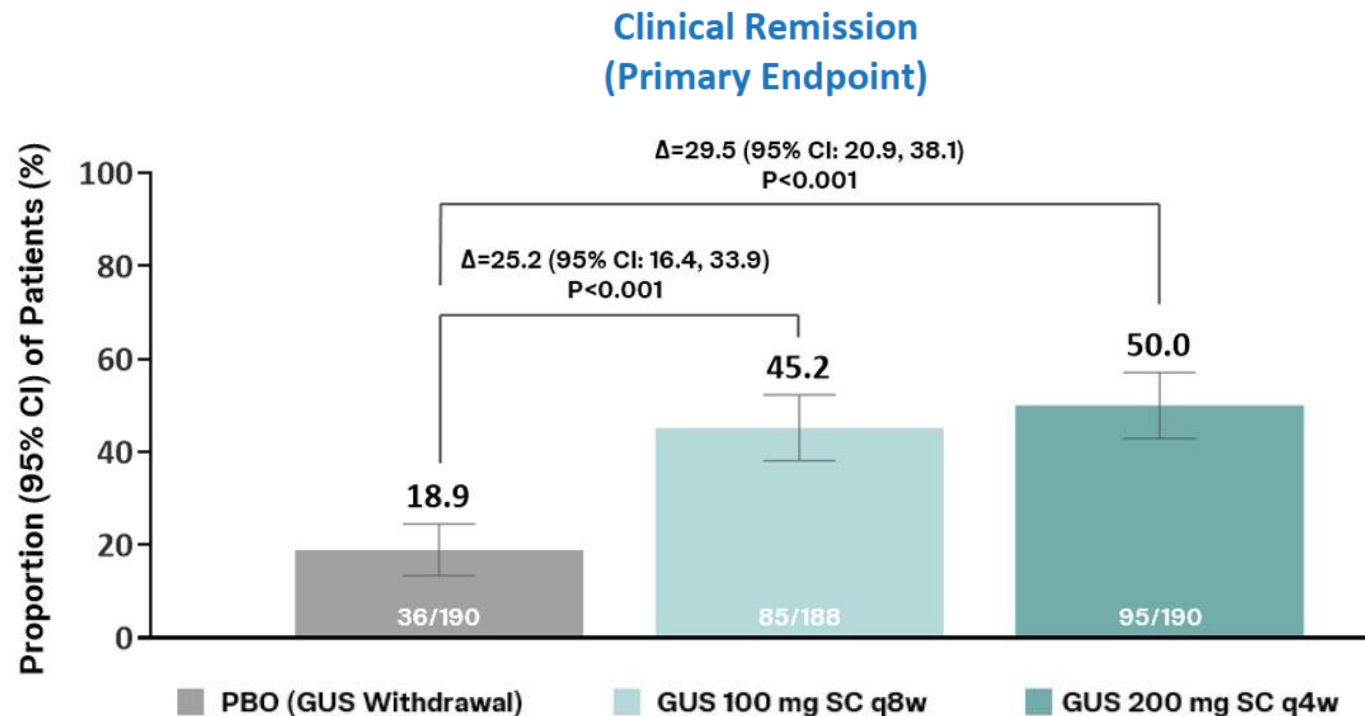
- Klinische Remission nach 12 Wochen

Besseres Ansprechen gegenüber Placebo

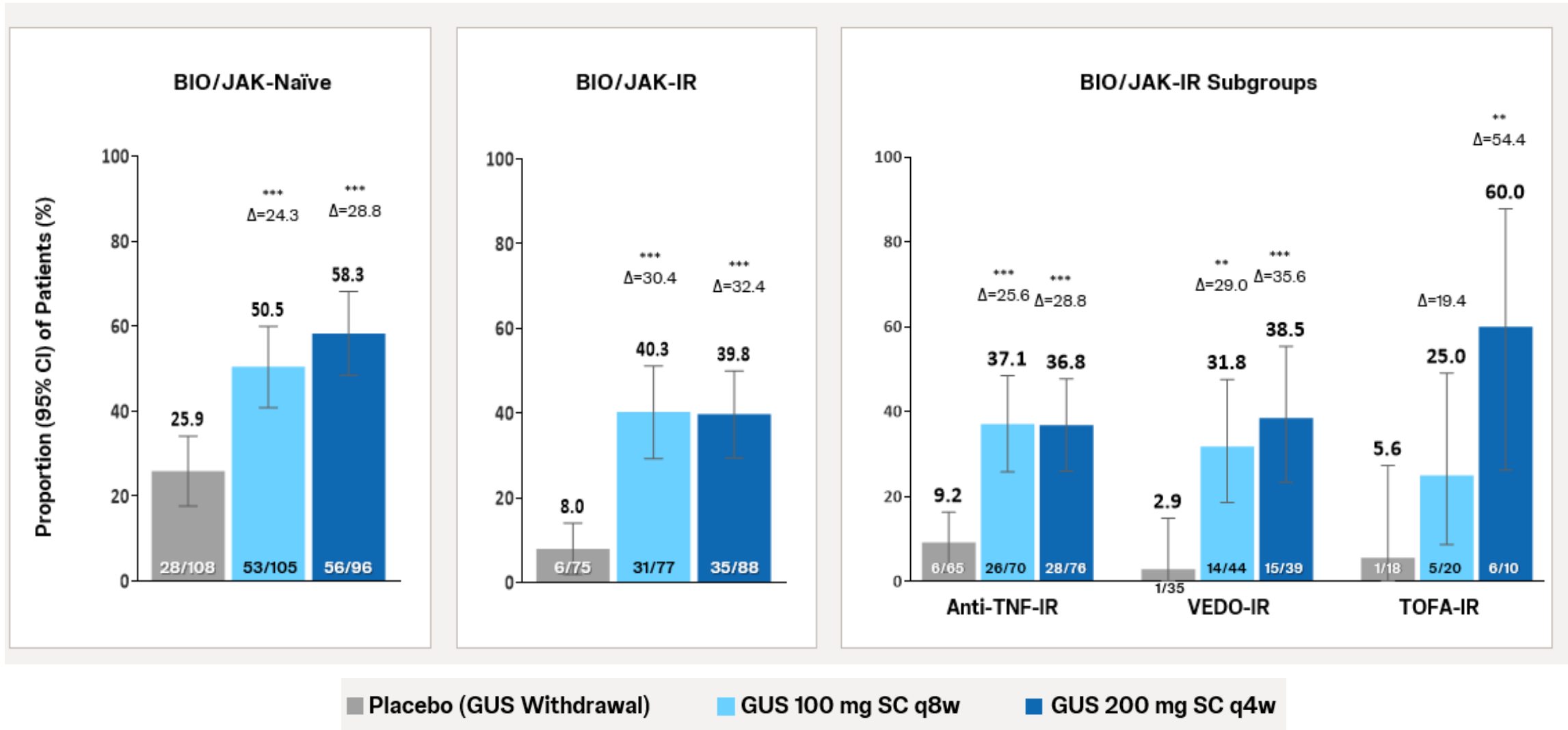


- Klinische Remission nach 52 Wochen

Besseres Ansprechen gegenüber Placebo. Hoher „Carry-over“ Effekt bei IL23-Hemmern



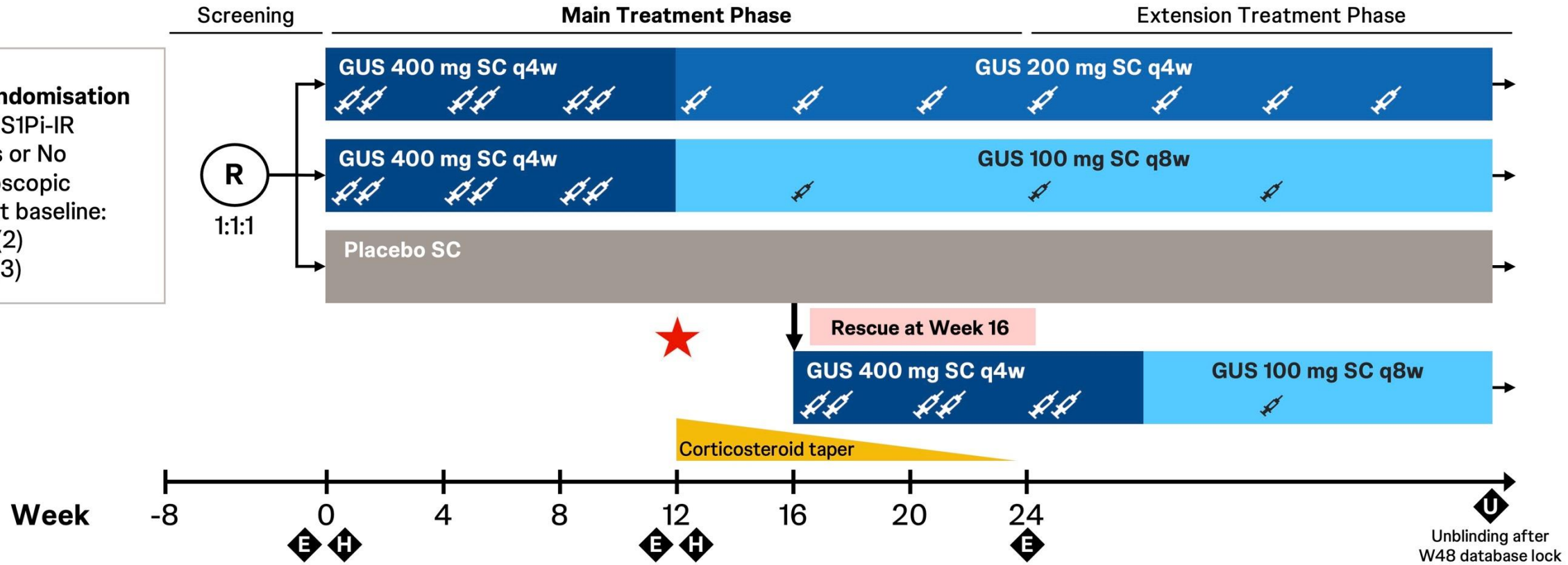
# Guselkumab Woche 44 bei Therapie-erfahrenen



# Guselkumab subkutane Induktionstherapie (ASTRO Trial)

**Stratified randomisation**

- BIO/JAKi/S1Pi-IR status: Yes or No
- Mayo endoscopic subscore at baseline: Moderate (2) or Severe (3)



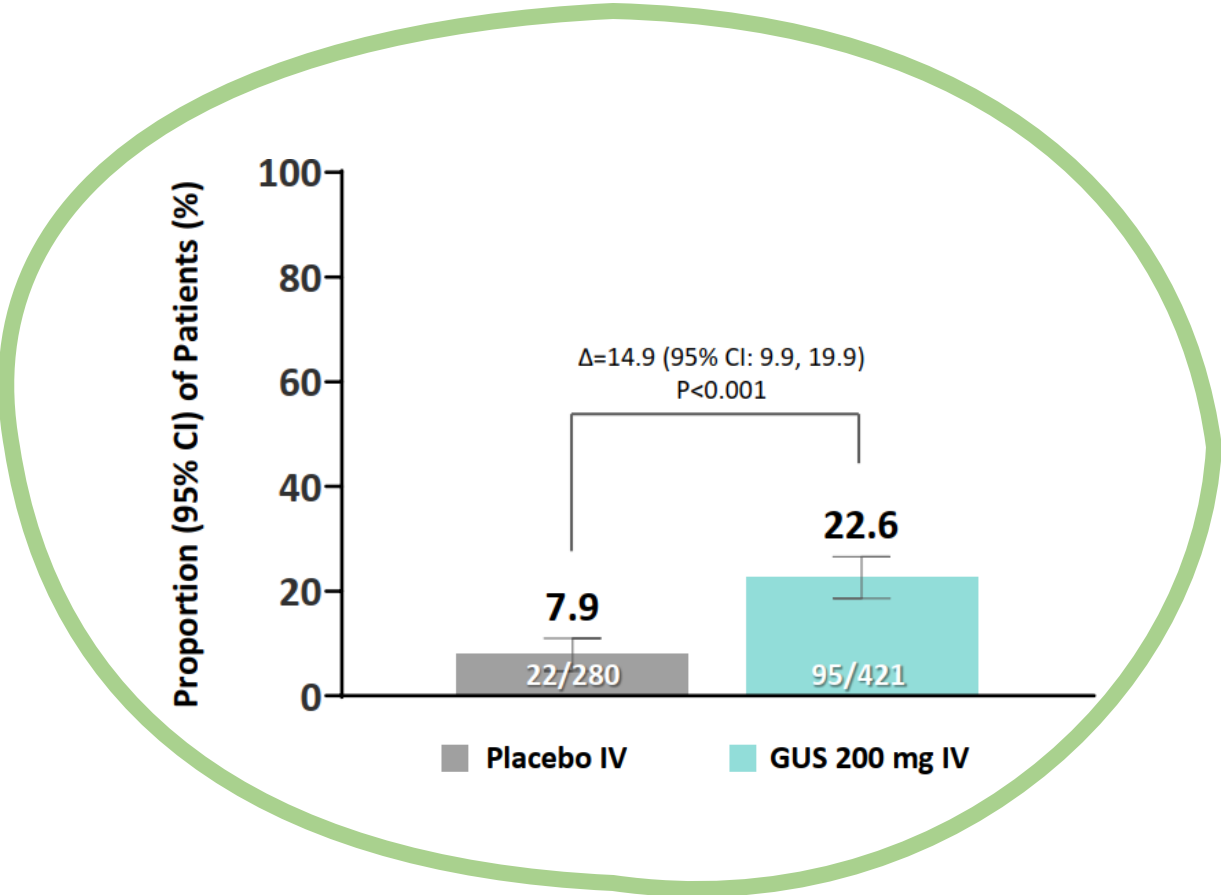
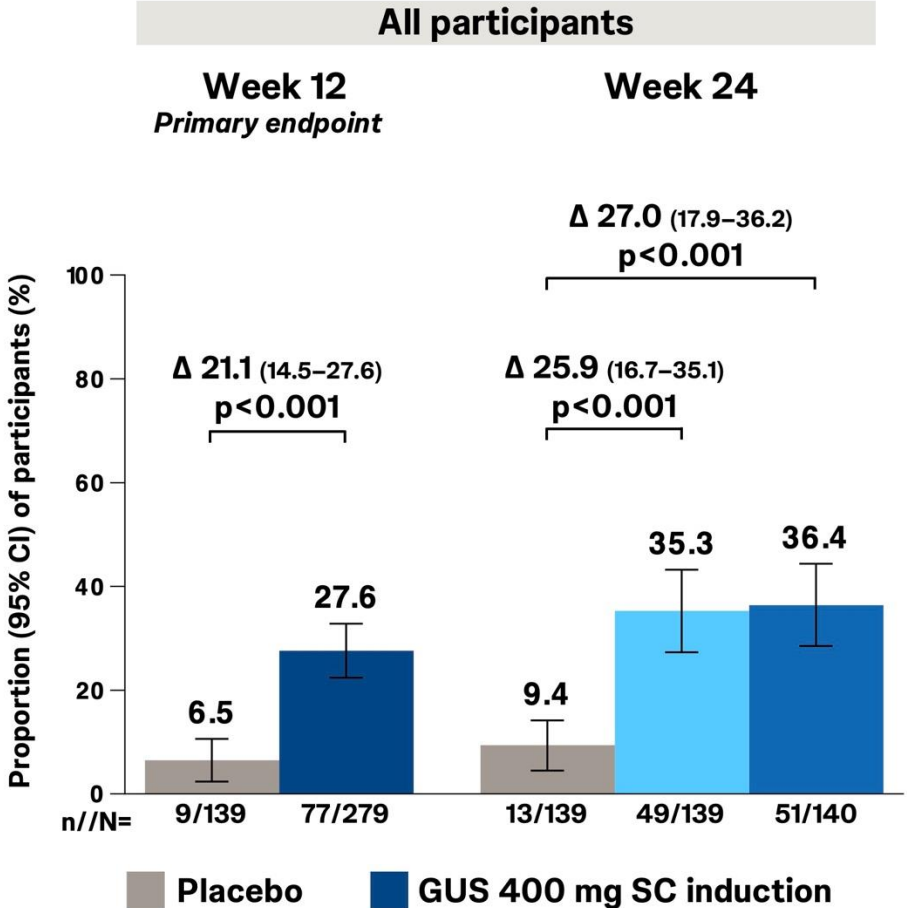
**Treat-through design**

**Primary endpoint:**  
Clinical remission per Adapted Mayo score

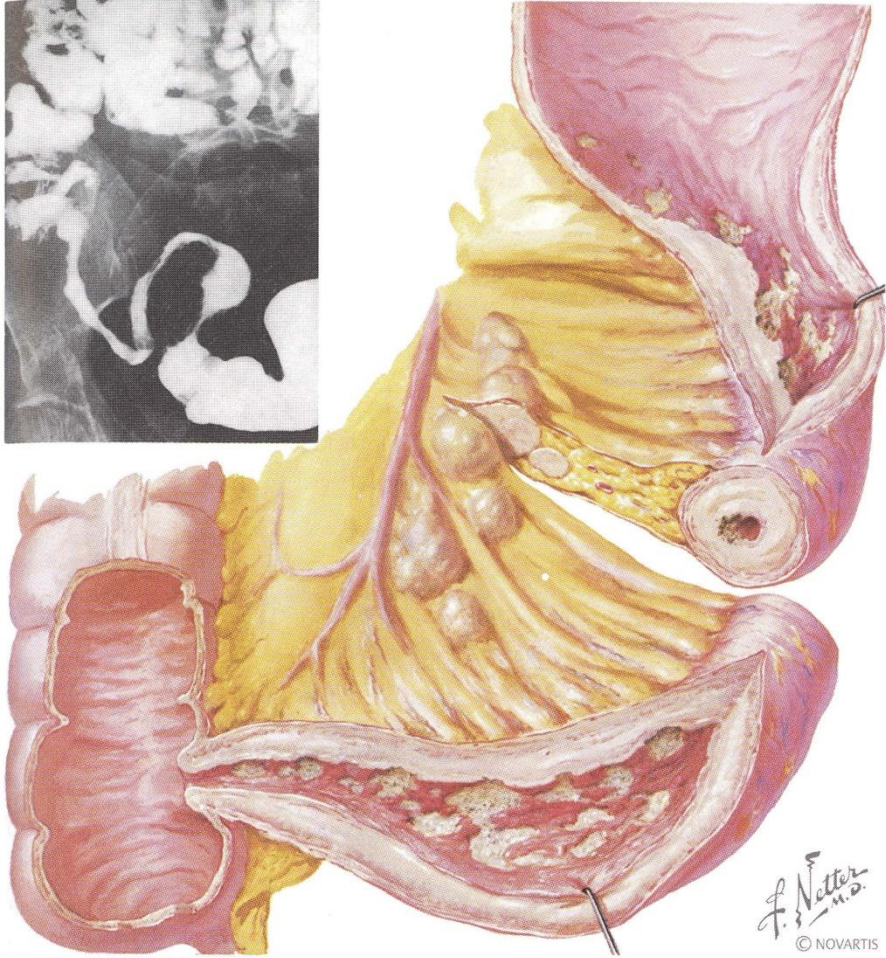
<https://www.jnjmedicalconnect.com> (accessed 20 october 2025)

# Resultate nach Woche 12 und Woche 24

Identische Wirksamkeit von s.c. und i.v. Induktionstherapie (klinische Remission W12)

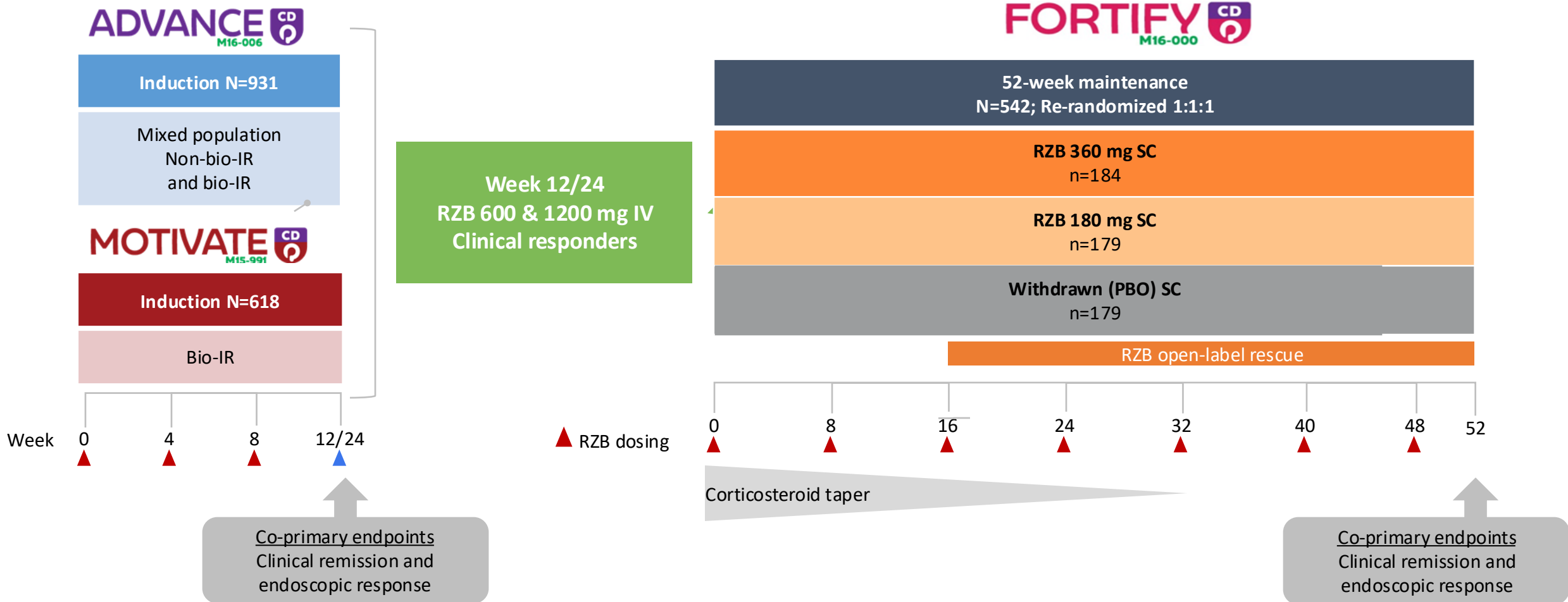


<https://www.jnjmedicalconnect.com> (accessed 20 october 2025) – Long DL, et al (DDW abstract 800), Gastroenterology 2025, 169(1), Supplement:190



# Morbus Crohn

# Risankizumab Phase III Studienprogramm



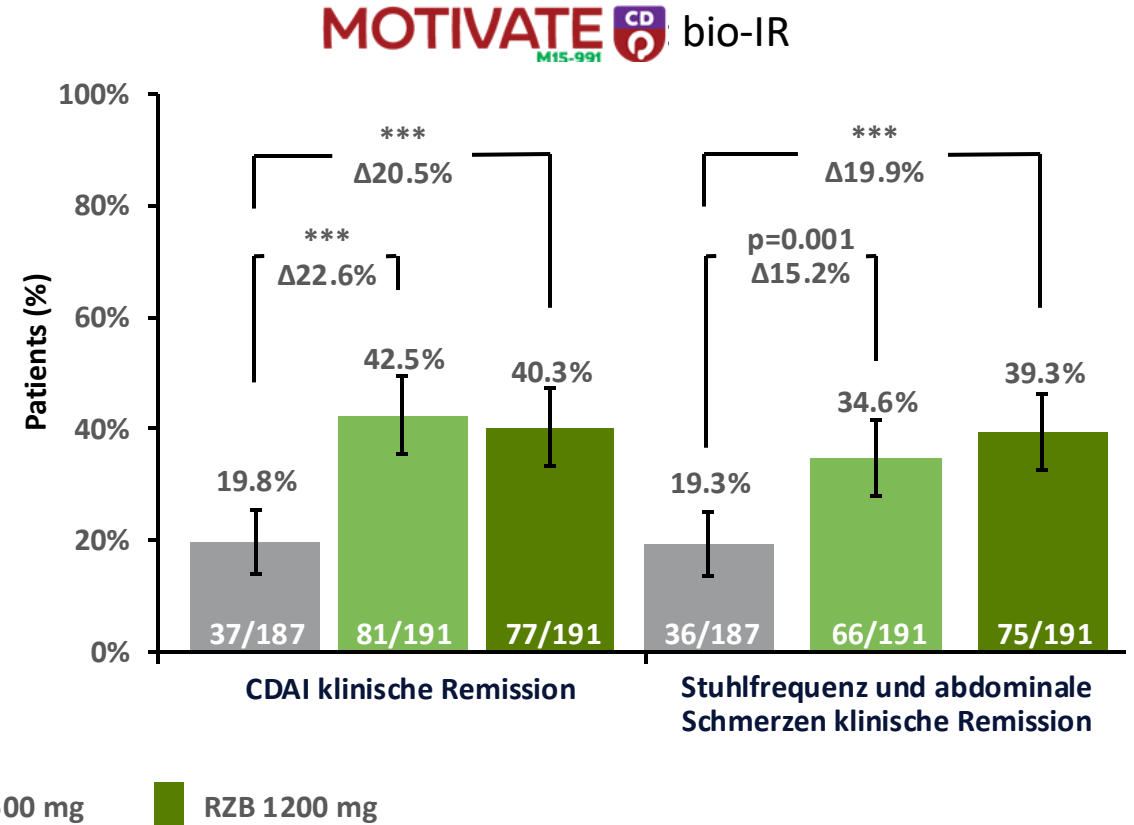
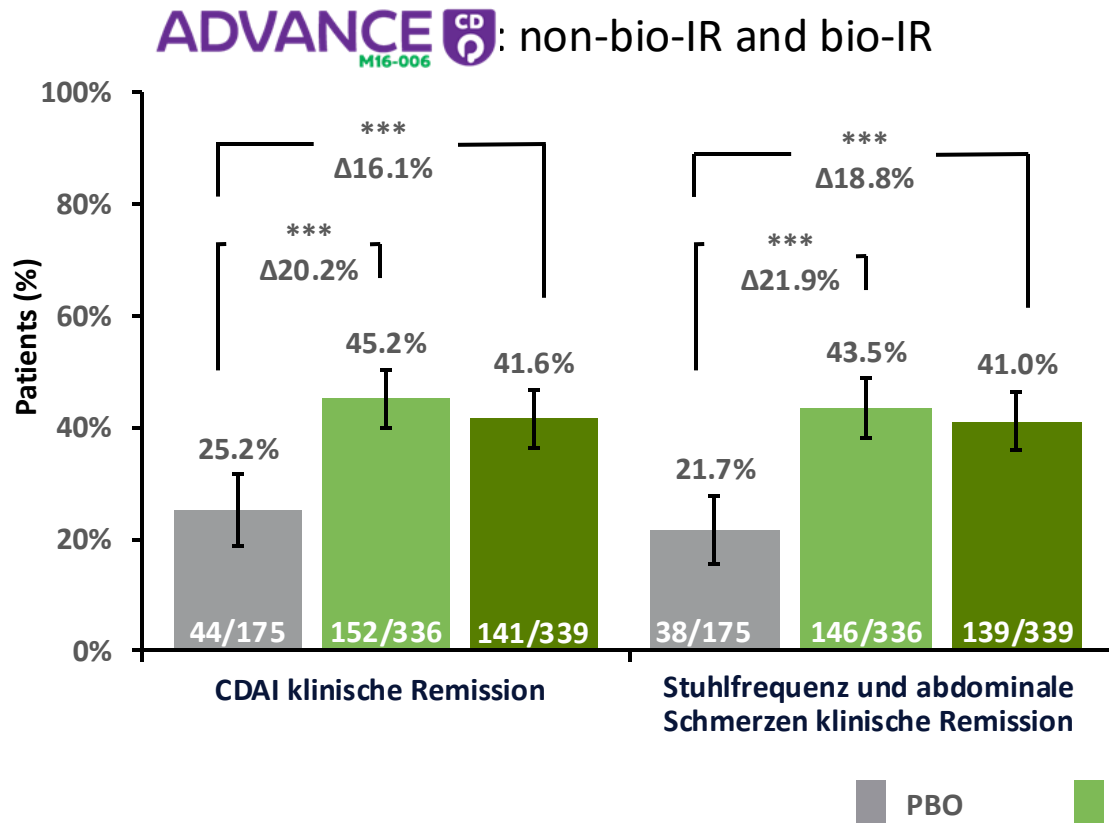
Clinical responders:  $\geq 30\%$  Reduktion Stuhlfrequenz und/oder  $\geq 30\%$  Besserung abdominale Schmerzen.

Clinical remission: CDAI  $< 150$  und Stuhlfrequenz  $\leq 2.8$  und abdominale Schmerzen  $\leq 1$ . Endoscopic response: Reduktion SES-CD  $\geq 50\%$



# Risankizumab - Induktionstherapie

- Höhere Rate an **klinischer Remission** + endoskopischem Ansprechen in Woche 12 (600~1200mg)



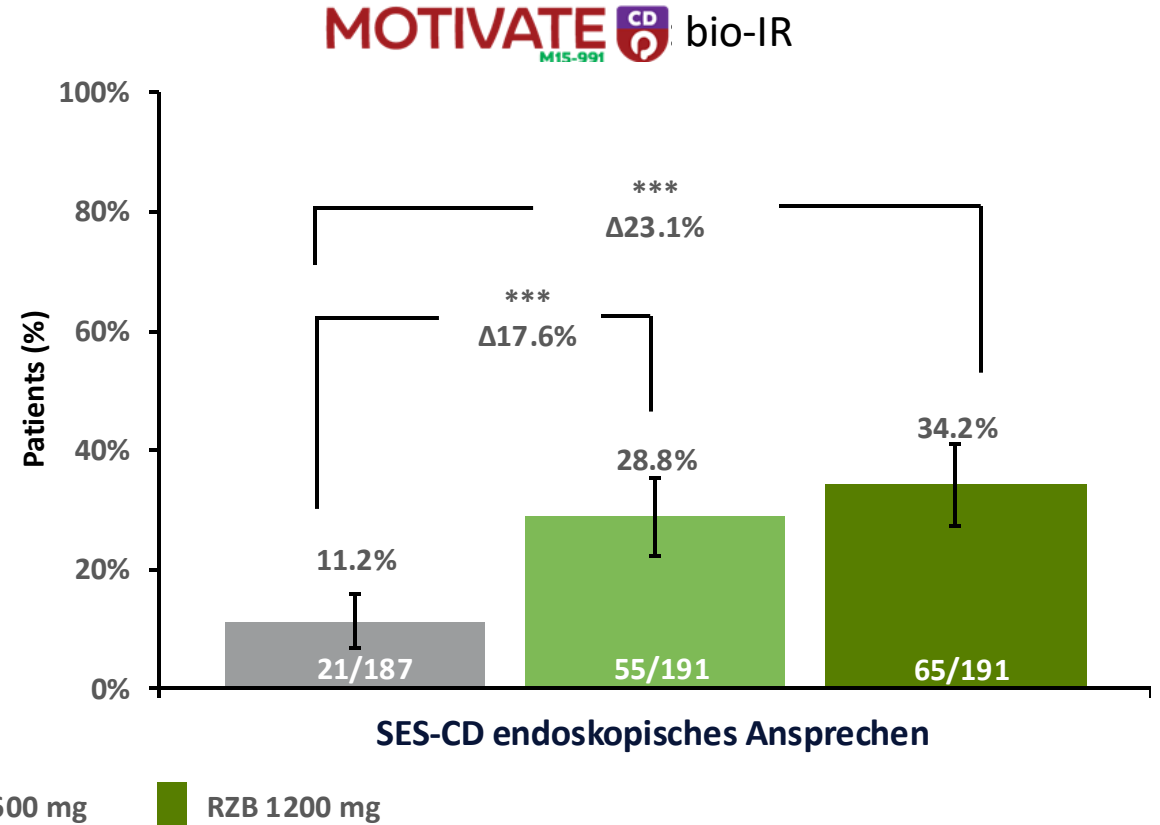
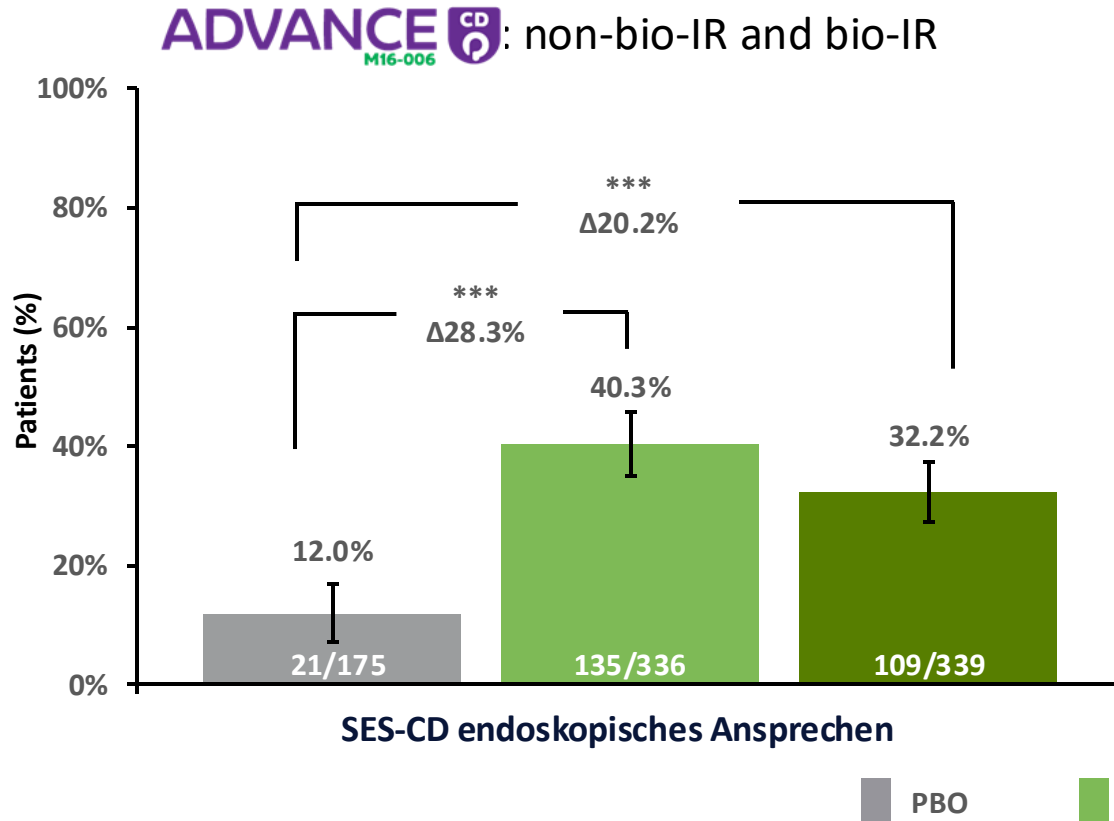
Clinical responders:  $\geq 30\%$  Reduktion Stuhlfrequenz und/oder  $\geq 30\%$  Besserung abdominale Schmerzen.

Clinical remission: CDAI <150 und Stuhlfrequenz  $\leq 2.8$  und abdominale Schmerzen  $\leq 1$ . Endoscopic response: SES-CD Reduktion >50% APS

D'Haens G, et al. Lancet. 2022 May 28;399(10340):2015-2030

# Risankizumab - Induktionstherapie

- Höhere Rate an klinischer Remission + **endoskopischem Ansprechen** in Woche 12 (600~1200mg)



Clinical responders:  $\geq 30\%$  Reduktion Stuhlfrequenz und/oder  $\geq 30\%$  Besserung abdominale Schmerzen.

Clinical remission: CDAI  $< 150$  und Stuhlfrequenz  $\leq 2.8$  und abdominale Schmerzen  $\leq 1$ . Endoscopic response: SES-CD Reduktion  $> 50\%$  APS

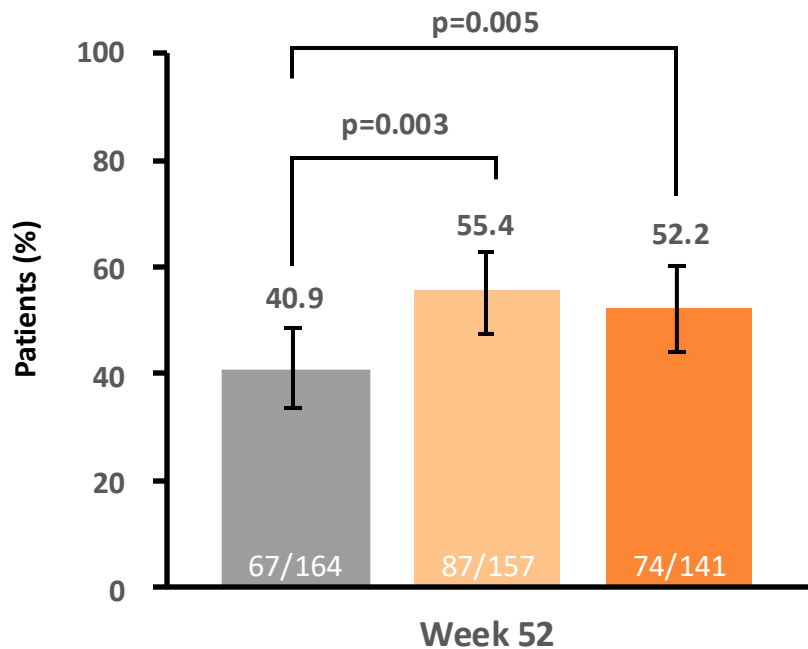
D'Haens G, et al. Lancet. 2022 May 28;399(10340):2015-2030

# Risankizumab - Erhaltungstherapie

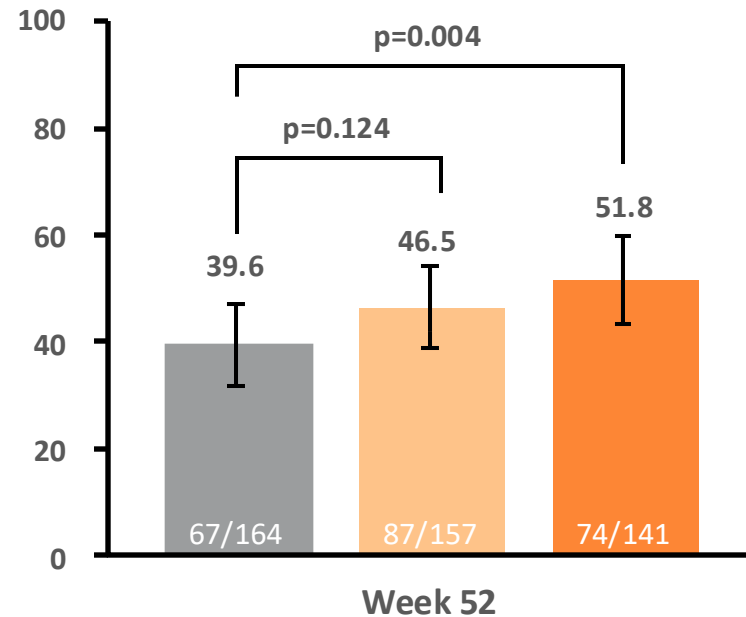
- Höhere Rate an klinischer Remission + endoskopischem Ansprechen in Woche 52 (180~360mg)



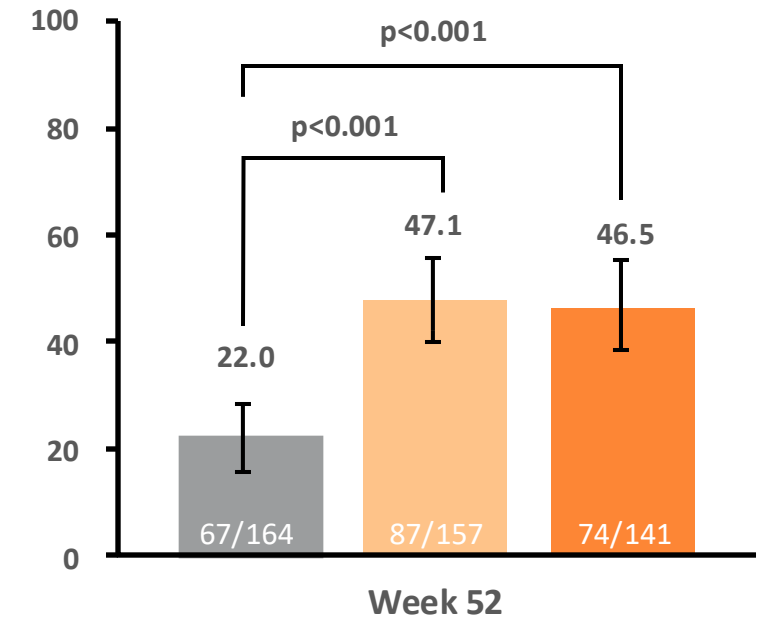
CDAI klinische Remission



Stuhlfrequenz und abdominale Schmerzen klinische Remission



SES-CD endoskopisches Ansprechen

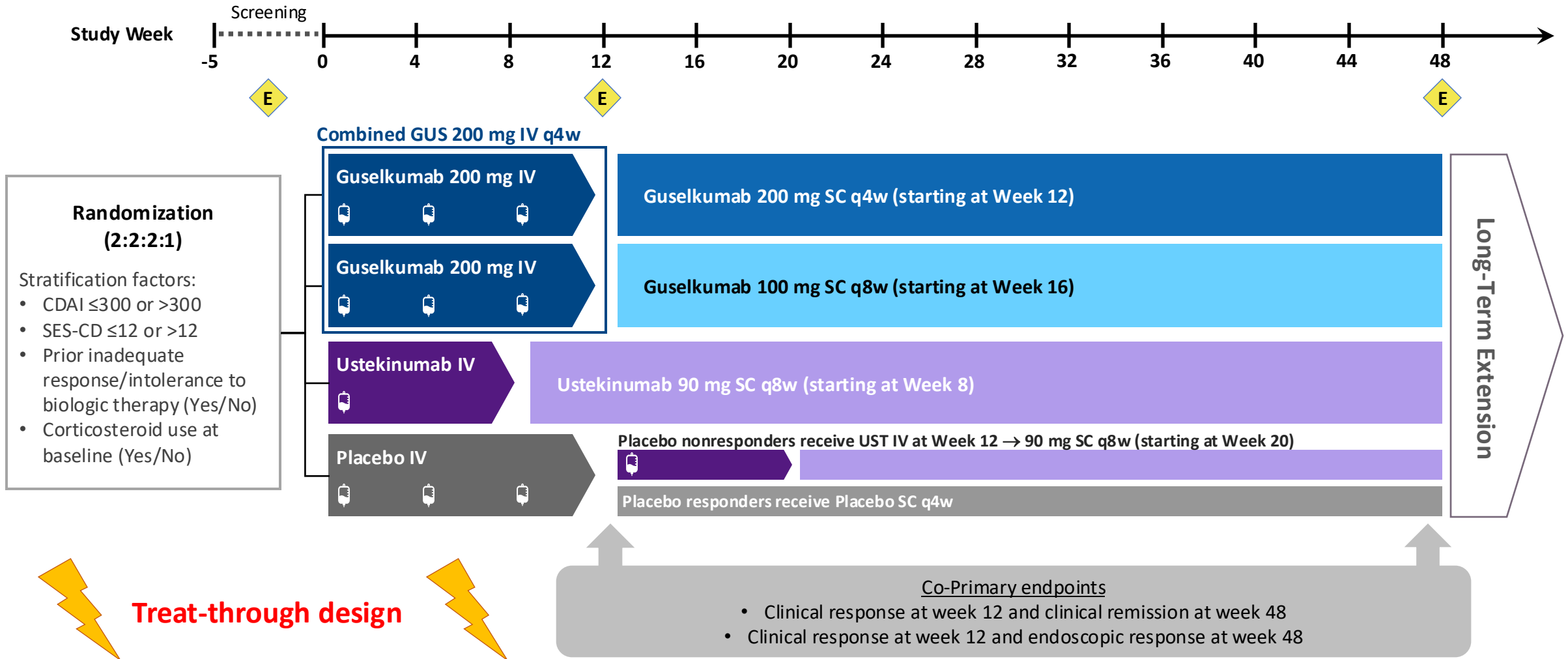


■ Withdrawal (PBO) ■ RZB 180 mg SC ■ RZB 360 mg SC

Clinical responders: ≥30% Reduktion Stuhlfrequenz und/oder ≥30% Besserung abdominale Schmerzen.

Clinical remission: CDAI <150 und Stuhlfrequenz ≤2.8 und abdominale Schmerzen ≤1. Endoscopic response: SES-CD Reduktion >50% APS

# Guselkumab Phase III Studienprogramm (GALAXI Trial)

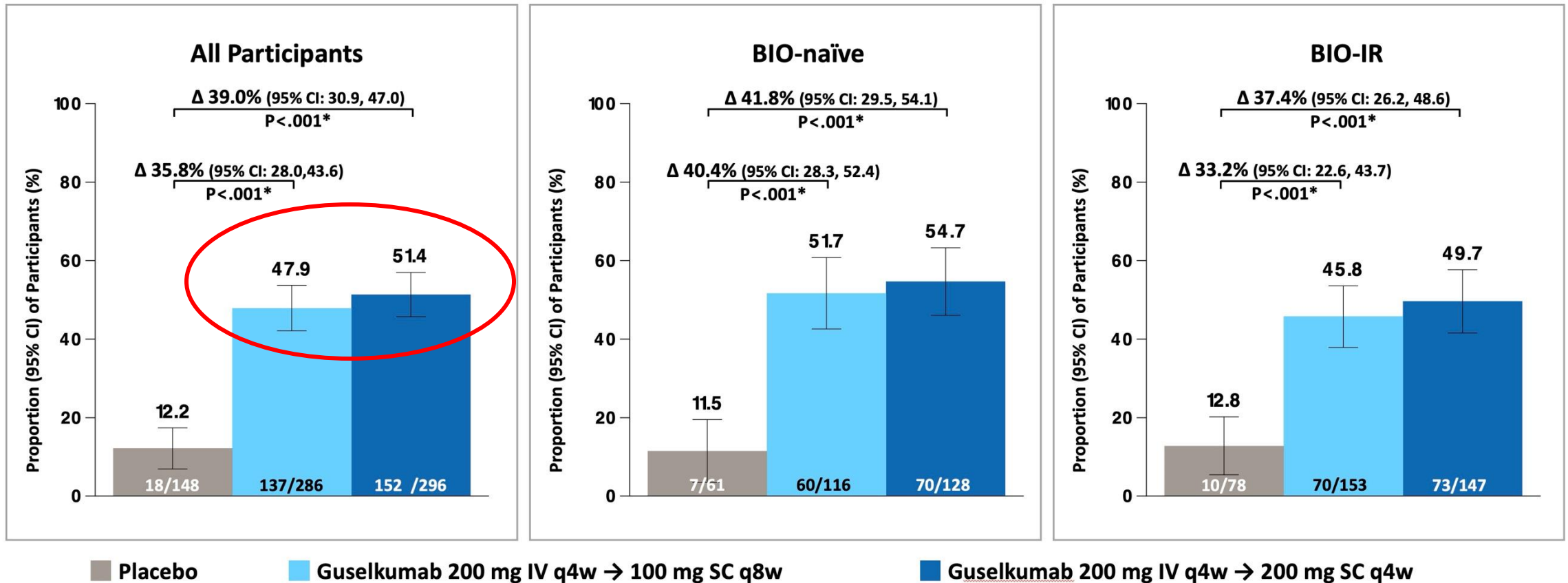


Clinical responders: Reduktion CDAI  $\geq 100$  oder CDAI  $< 150$ . Clinical remission: CDAI  $< 150$ . Endoscopic response: Reduktion SES-CD  $\geq 50\%$  oder SES-CD  $< 2$

# Guselkumab Erhaltungstherapie

- Klinisches Ansprechen Woche 12 und **klinische Remission** Woche 48

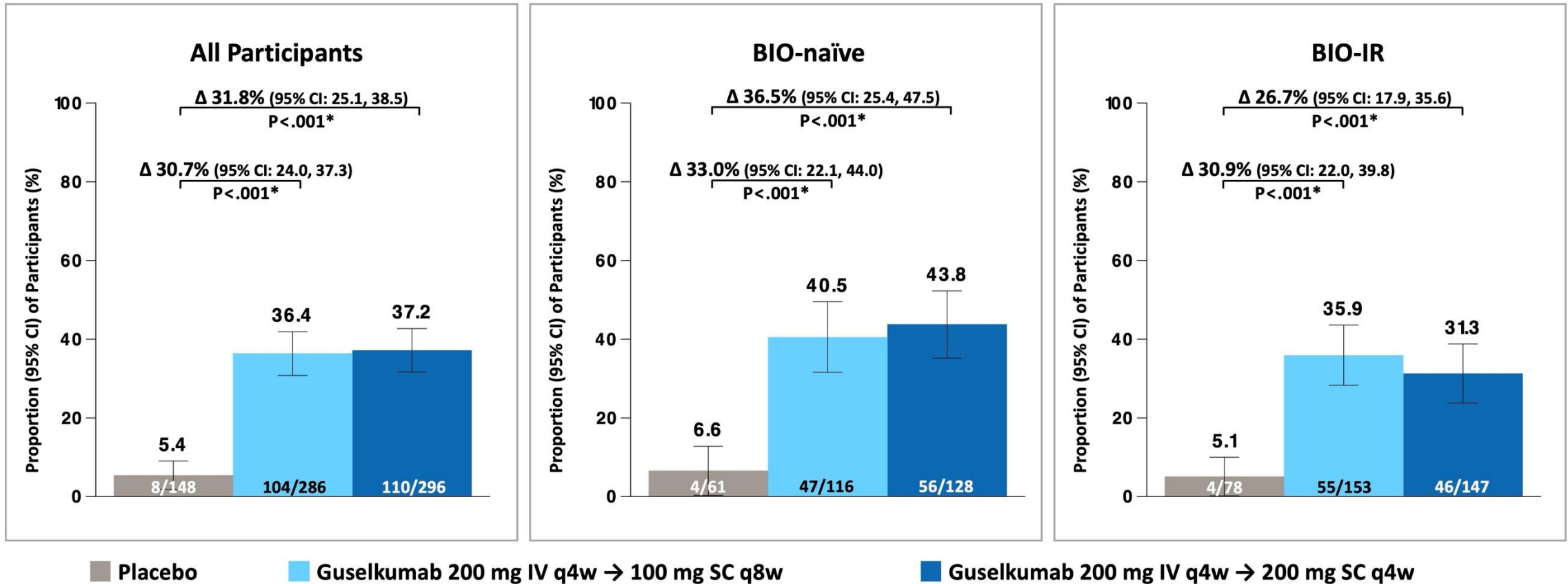
Klinisches Ansprechen: CDAI Reduktion  $\geq 100$  oder CDAI  $< 150$ . Klinische Remission: CDAI  $< 150$



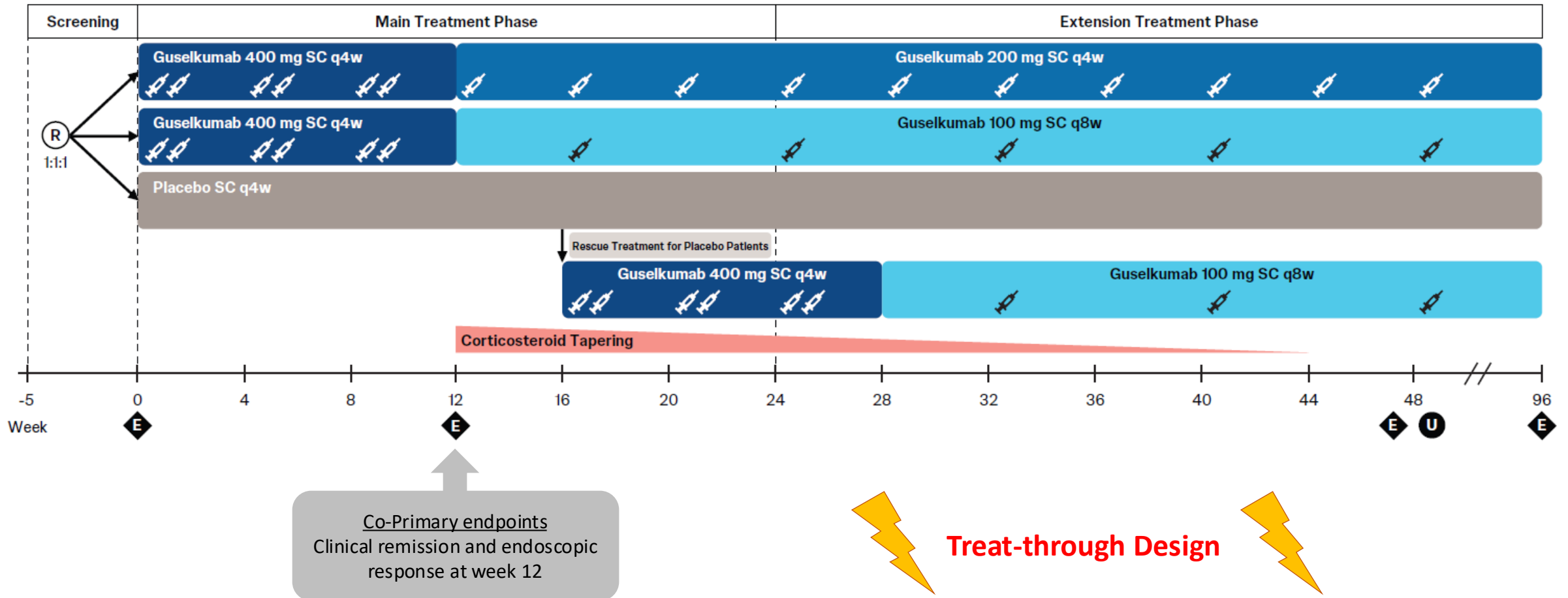
# Guselkumab Erhaltungstherapie

- Klinisches Ansprechen Woche 12 und endoskopisches Ansprechen Woche 48

Klinisches Ansprechen: CDAI Reduktion  $\geq 100$  oder CDAI  $< 150$ . Endoskopisches Ansprechen: SES-CD Reduktion  $\geq 50\%$  oder SES-CD  $\leq 2$



# Guselkumab subkutane Induktionstherapie (GRAVITY Trial)

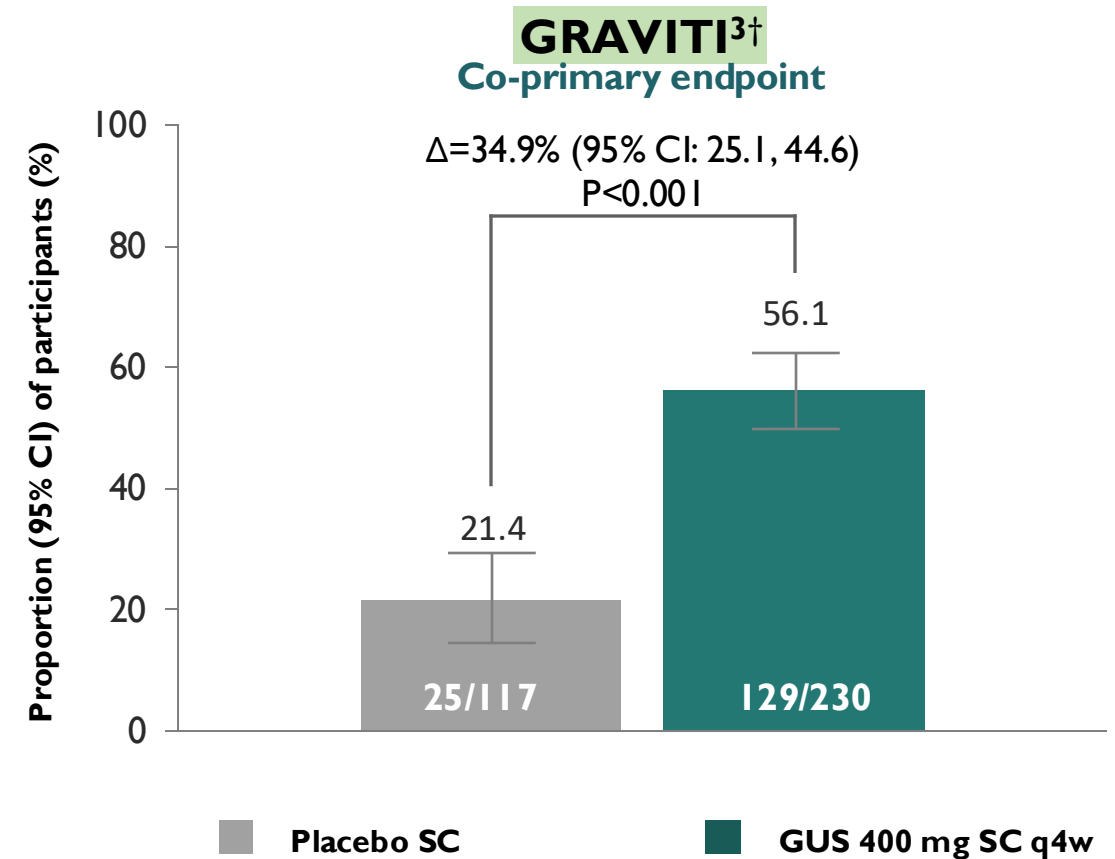
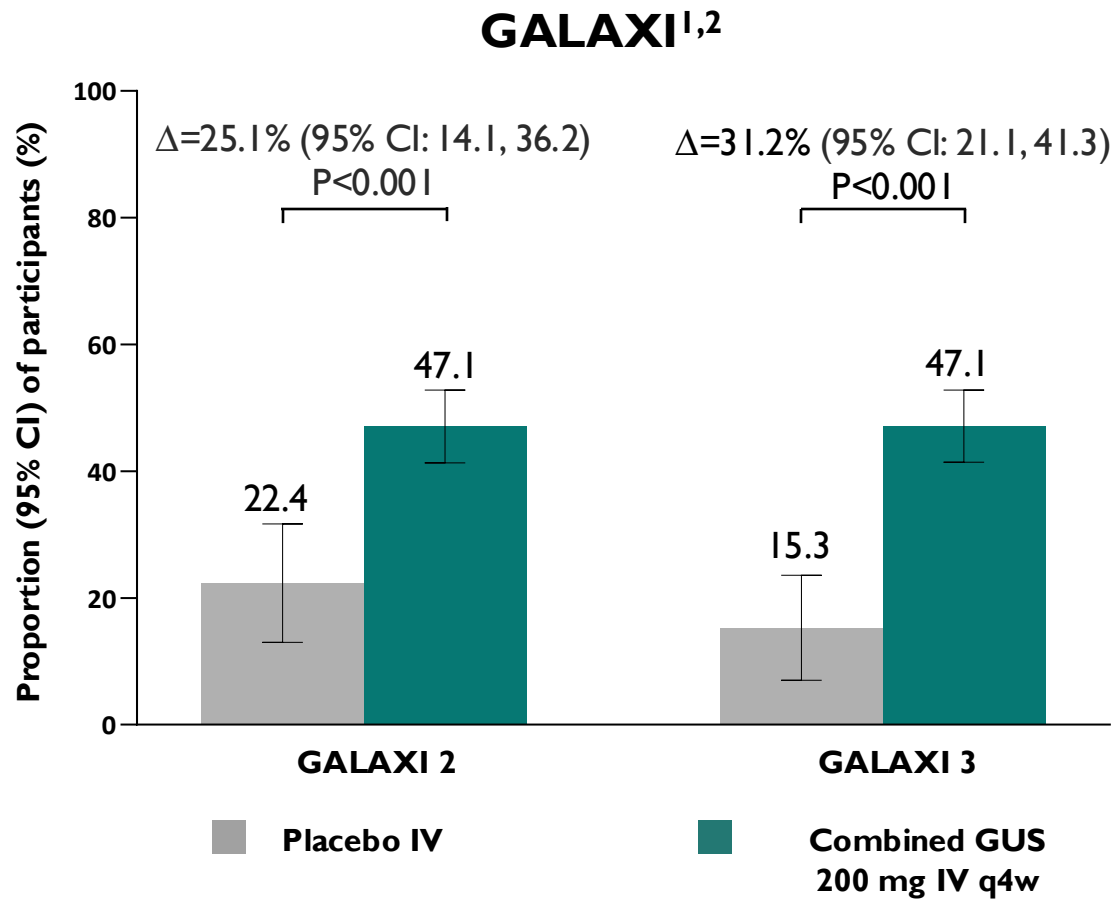


Co-Primary endpoints  
Clinical remission and endoscopic response at week 12

**Treat-through Design**

# Guselkumab subkutane Induktionstherapie (GRAVITY Trial)

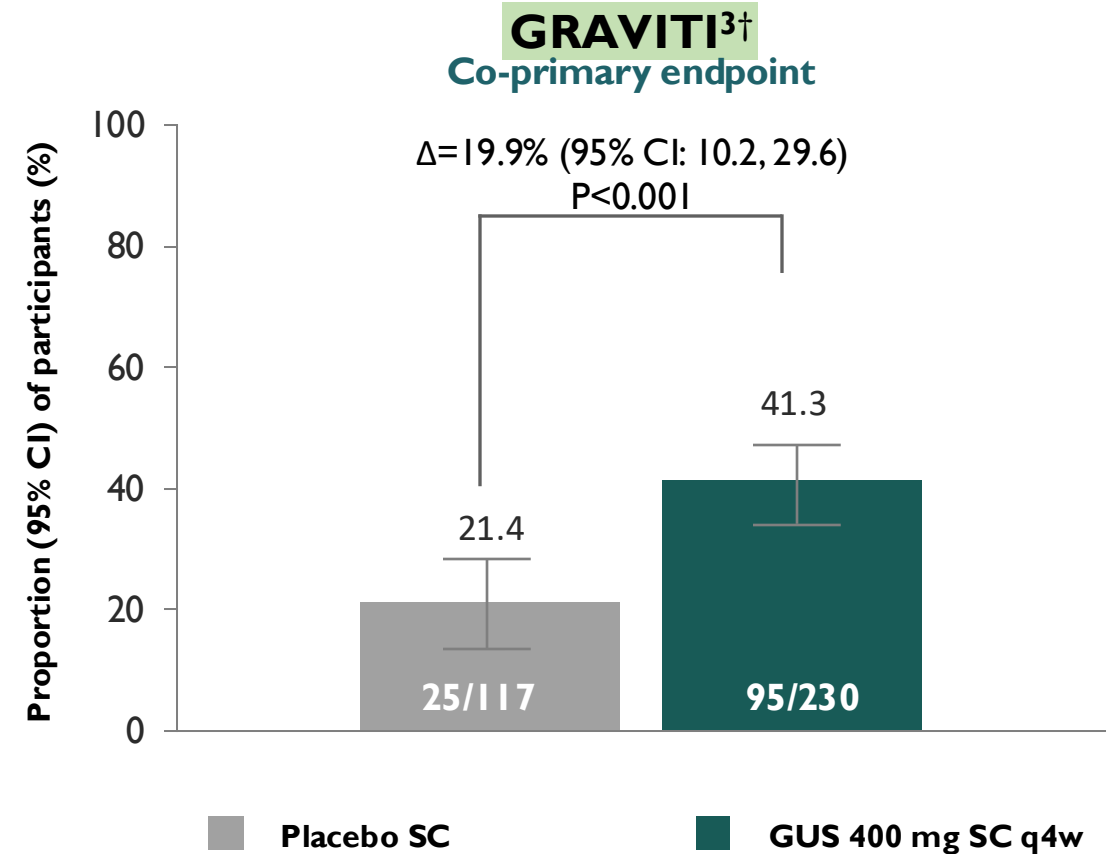
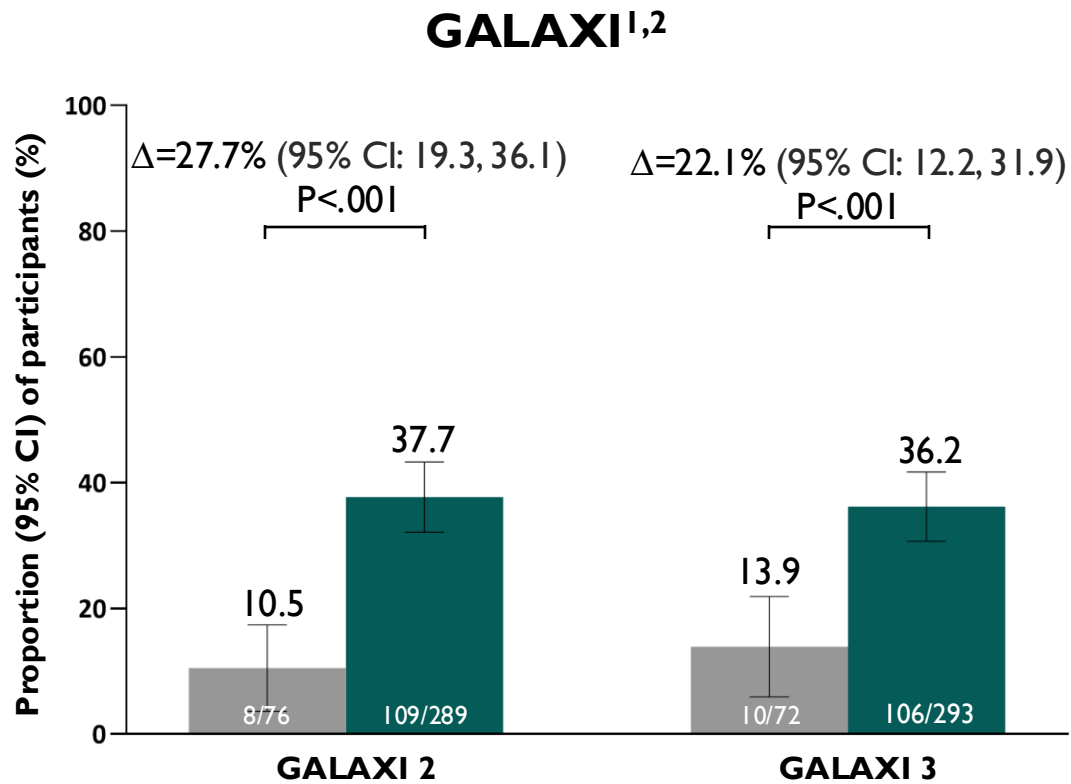
- Identische Wirksamkeit von s.c. und i.v. Induktionstherapie (**klinische Remission** + endoskopisches Ansprechen in Woche 12)





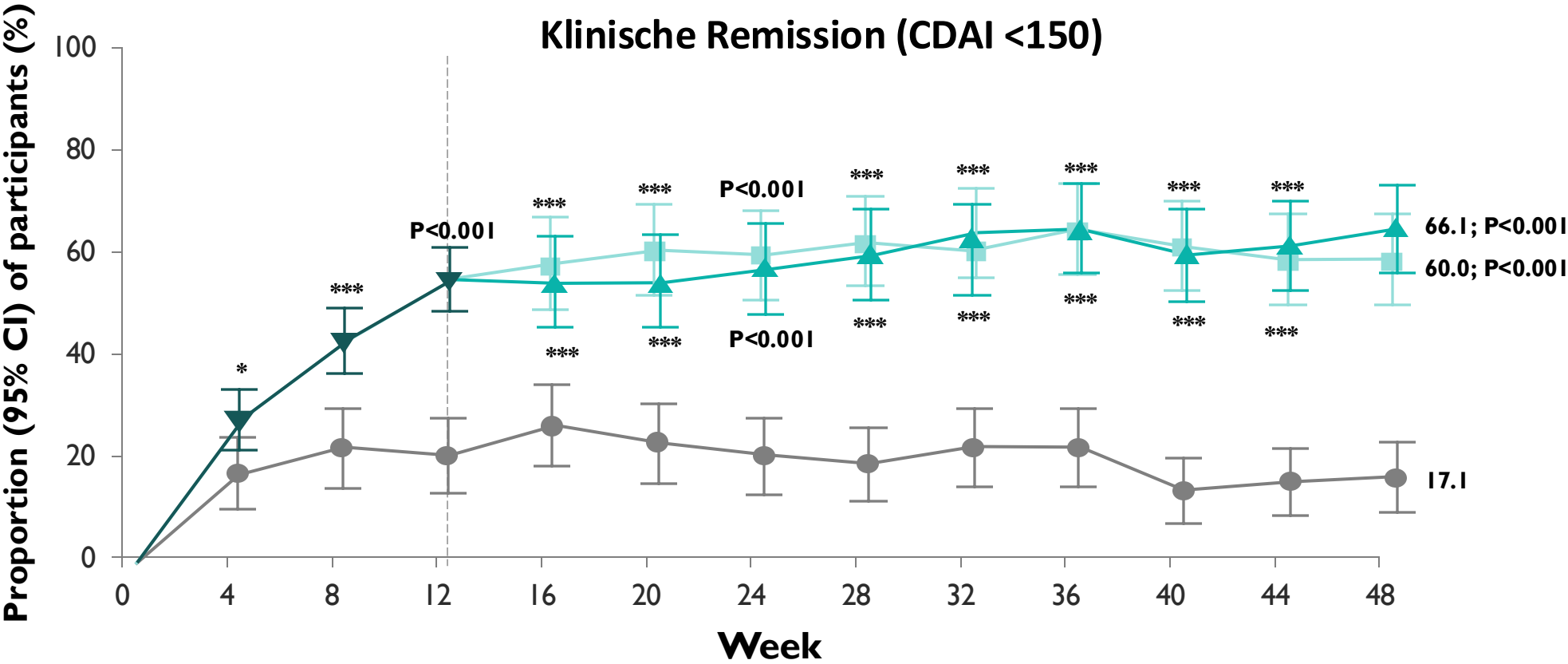
# Guselkumab subkutane Induktionstherapie (GRAVITY Trial)

- Identische Wirksamkeit von s.c. und i.v. Induktionstherapie (klinische Remission + **endoskopisches Ansprechen** in Woche 12)



# Klinische Remission nach 48 Wochen

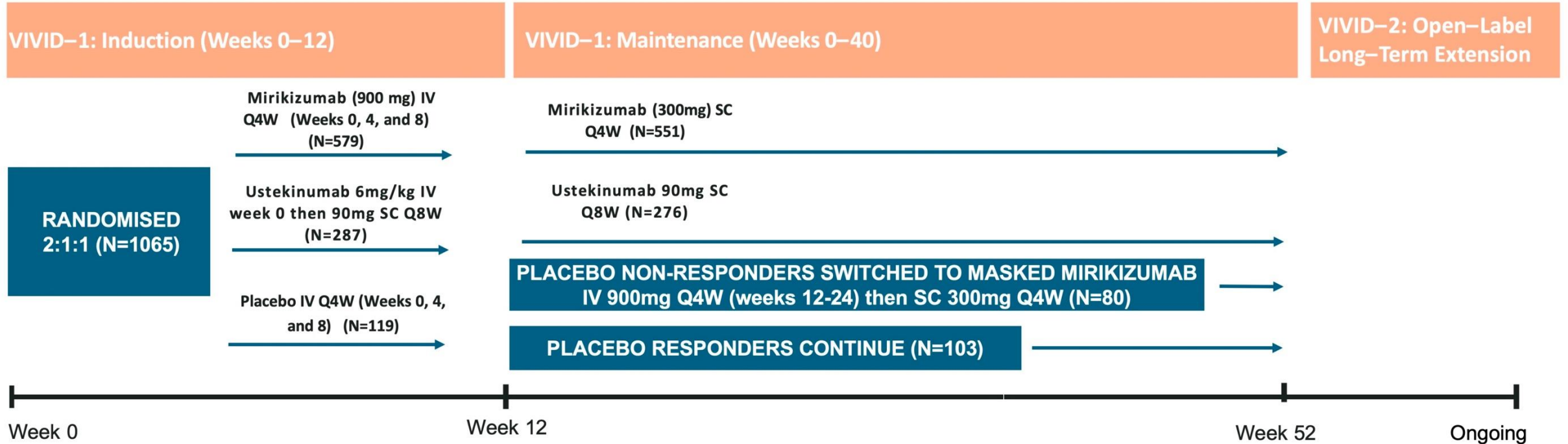
- Identische Wirksamkeit von s.c. und i.v. Induktionstherapie



● Placebo SC (N=117)    ■ GUS 400 mg SC q4w → GUS 100 mg SC q8w (N=115)    ▲ GUS 400 mg SC q4w → GUS 200 mg SC q4w (N=115)    ▼ GUS combined (N=230)

Hart A, et al. Gastroenterology. 2025 Aug;169(2):308-325

# Mirikizumab Phase III Studienprogramm (VIVID Trial)



**Treat-through design**

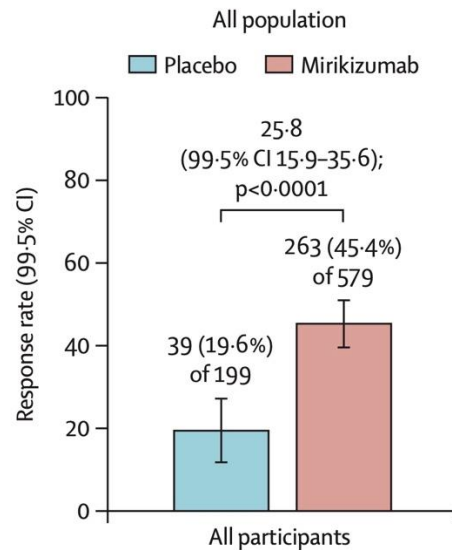
**Co-Primary endpoints**

- Clinical response week 12 (PRO) and clinical remission at week 52 (CDAI)
- Clinical response at week 12 and endoscopic response at week 52

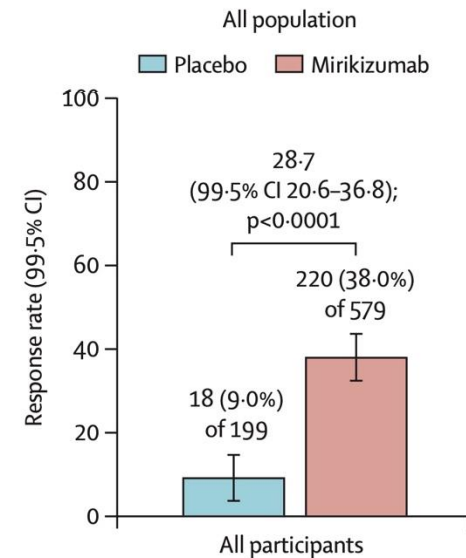
Clinical responders: ≥30% Reduktion Stuhlfrequenz und/oder ≥30% Besserung abdominale Schmerzen. Clinical remission: CDAI <150 und Stuhlfrequenz ≤2.8 und abdominale Schmerzen ≤1. Endoscopic response: SES-CD Reduktion >50% APS

# Mirikizumab Induktions- und Erhaltungstherapie

- Klinisches Ansprechen nach 12 Wochen und **klinische Remission** nach 52 Wochen



- **Klinisches Ansprechen** nach 12 Wochen und **endoskopisches Ansprechen** nach 52 Wochen



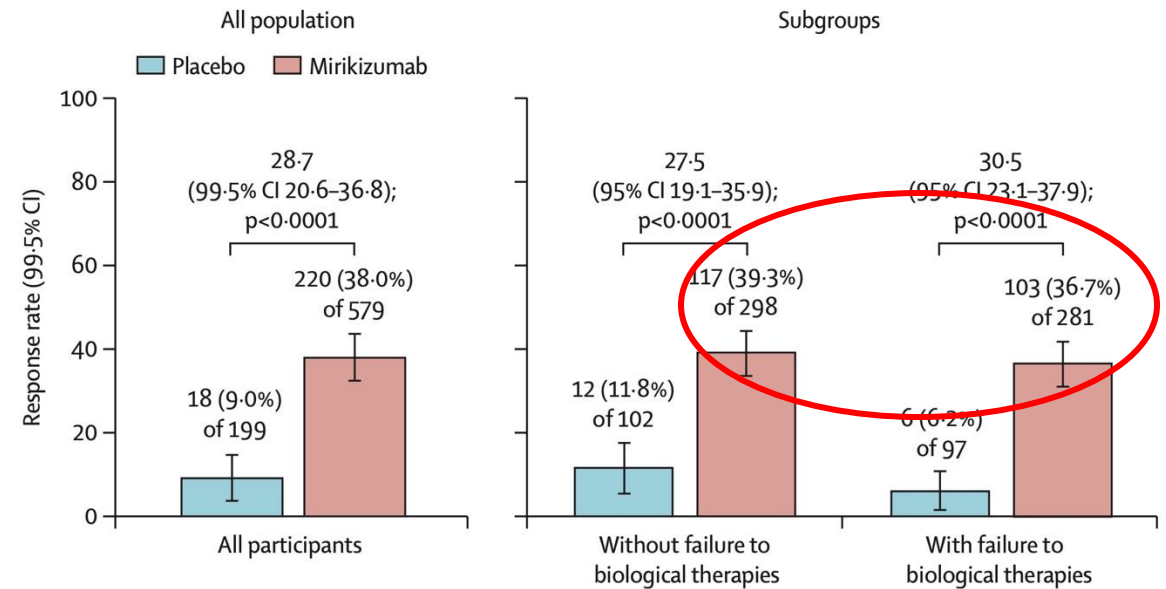
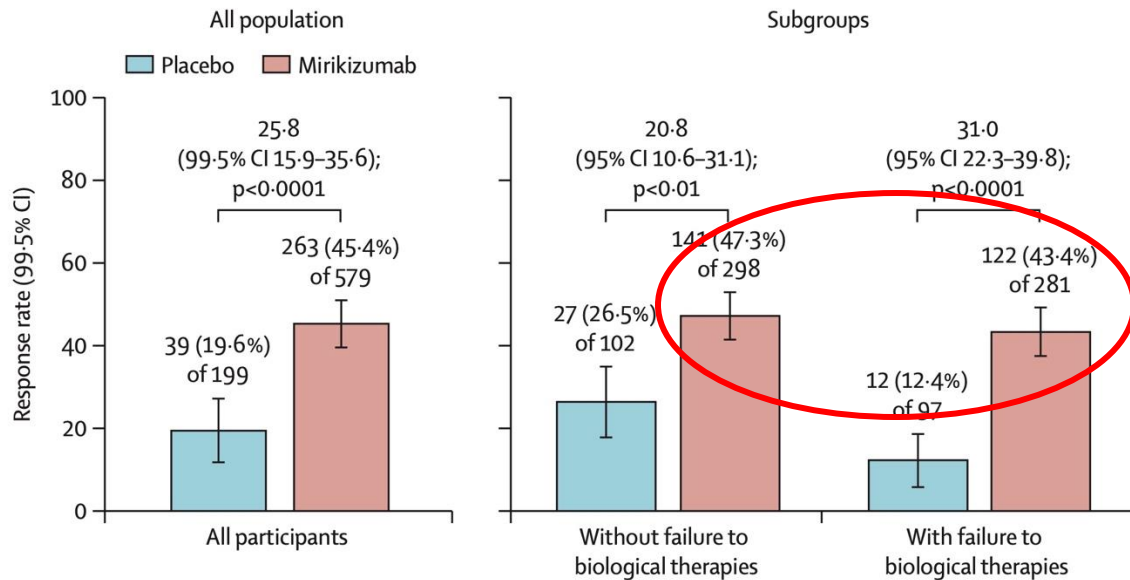
Clinical responders:  $\geq 30\%$  Reduktion Stuhlfrequenz und/oder  $\geq 30\%$  Besserung abdominale Schmerzen. Clinical remission: CDAI  $< 150$  und Stuhlfrequenz  $\leq 2.8$  und abdominale Schmerzen  $\leq 1$ . Endoscopic response: SES-CD Reduktion  $> 50\%$  APS

Ferrante M, et al. Lancet. 2024 Dec 14;404(10470):2423-2436

# Mirikizumab Induktions- und Erhaltungstherapie

- Klinisches Ansprechen nach 12 Wochen und **klinische Remission** nach 52 Wochen

- **Klinisches Ansprechen** nach 12 Wochen und **endoskopisches Ansprechen** nach 52 Wochen

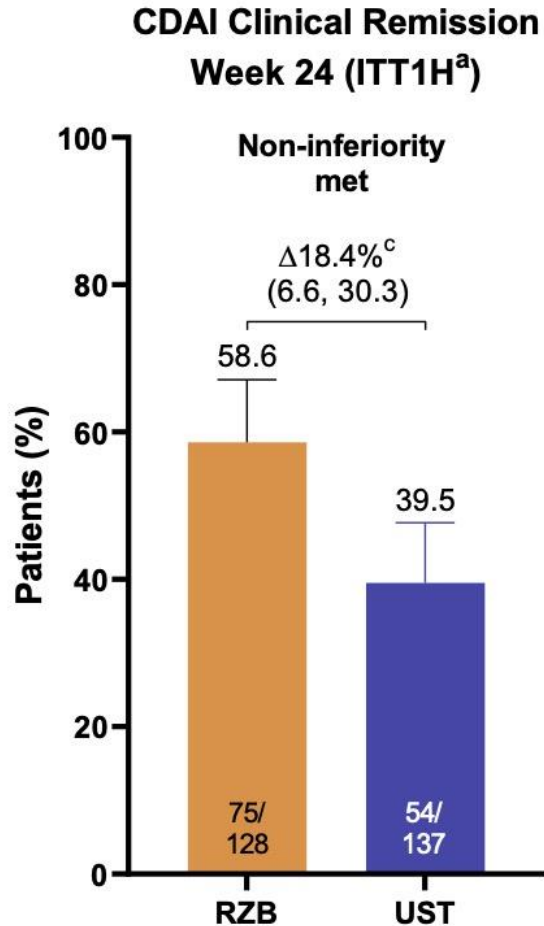


- Identisches Ansprechen bei Therapie-naiven und Therapie-erfahrenen Patient:innen

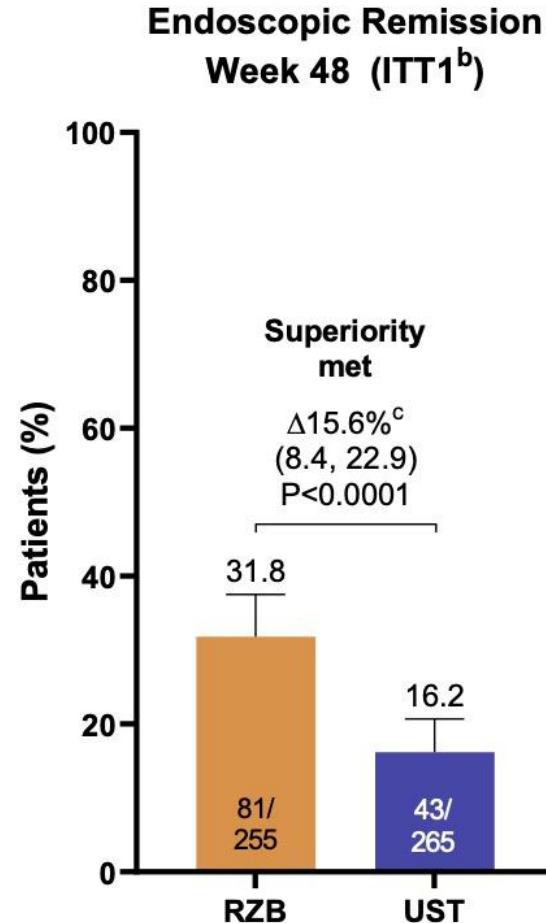
Clinical responders:  $\geq 30\%$  Reduktion Stuhlfrequenz und/oder  $\geq 30\%$  Besserung abdominale Schmerzen. Clinical remission: CDAI <150 und Stuhlfrequenz  $\leq 2.8$  und abdominale Schmerzen  $\leq 1$ . Endoscopic response: SES-CD Reduktion >50% APS



# SEQUENCE Trial – Risankizumab vs. Ustekinumab



**CDAI <150**



**SES-CD ≤4 + Reduktion ≥2  
Kein Unterpunkt >1**

- Wichtige Studie, die eine Überlegenheit von Risankizumab vs Ustekinumab zeigte

## Problematik bei der Interpretation:

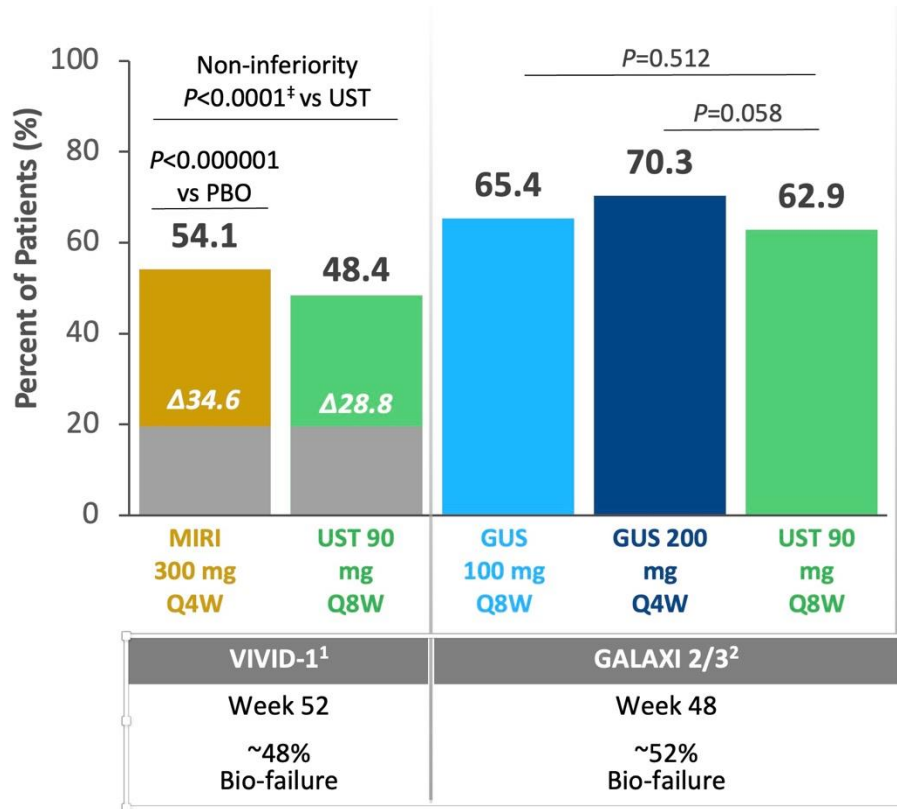
1. Open-label Studien Design
2. Patientenpopulation nicht vollständig ausgeglichen (CRP, Calprotectin)
3. Primärer Endpunkt Woche 24 bevorzugt RISA wegen schnellerem Wirkungseintritt
4. Höhere Drop-Out Rate bei UST wegen fehlender Wirkung (open-label)

## Aber auch:

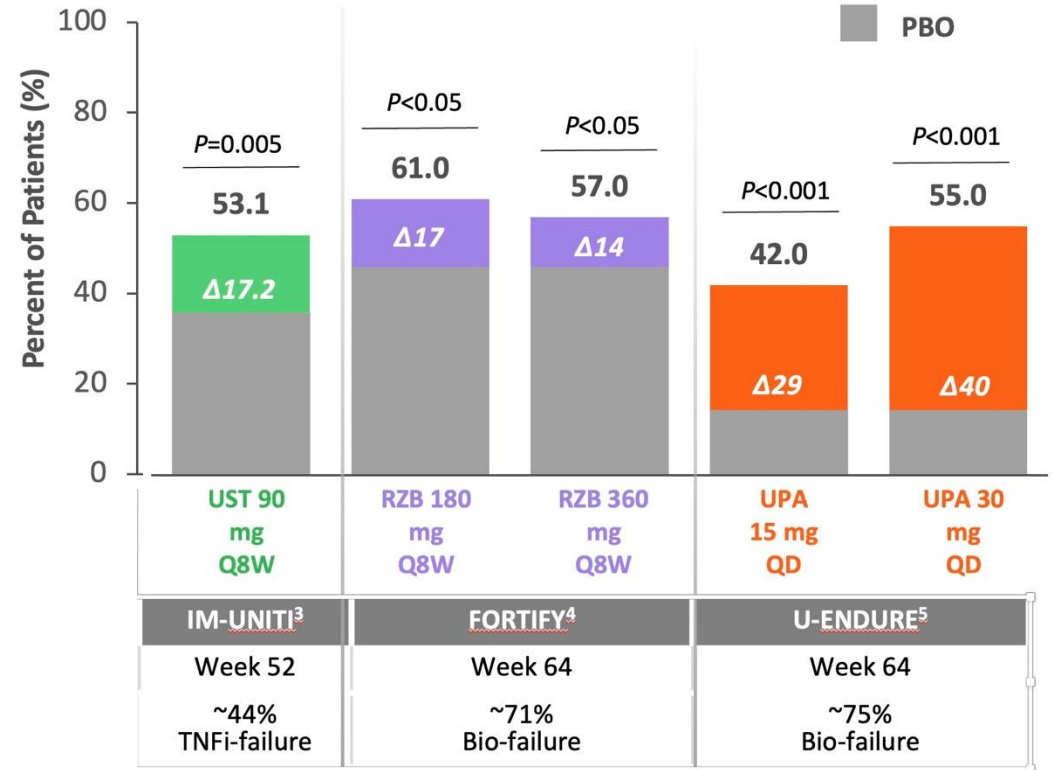
1. Numerisch mehr steroidfreie Remission nach 48 Wochen bei Risankizumab

# Klinische Remission nach 1 Jahr bei advanced therapy

- Randomisierte Studien mit Treat-through Design



- Randomisierte Studien mit Responder Re-randomization Design



**DISCLAIMER:** ES HANDELT SICH HIER NICHT UM DIREKTE VERGLEICHE IN EINER DIREKTEN STUDIE, SONDERN NUR UM ILLUSTRATIVE VERGLEICHE.



# Zusammenfassung

- IL-23 Hemmung ist das “new kid on the block“, das wir immer besser kennenlernen
- Wichtige Endpunkte werden sowohl bei C. ulcerosa als auch bei M. Crohn erreicht
- Bisherige Vergleichsstudien zeigen keine Überlegenheit für ein bestimmtes Produkt.
- Es gibt Unterschiede in der Handhabung  
=> subkutane Induktion, verlängerte Induktion, Reinduktion
- Bisher keine relevanten Sicherheitsprobleme in der Anwendung.



**Herzlichen Dank - Gibt es Fragen?**