

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risankizumab (Skyrizi®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 19.08.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Immunpathogenese von CED	7
Abbildung 2: Wirkmechanismus Risankizumab.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CU	Colitis ulcerosa
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
Fc	Fragment crystallizable
IEC	Intestinale Epithelzellen
IgG1	Immunglobulin G1
IL	Interleukin
IL-12R	Interleukin-12-Rezeptor
IL-23R	Interleukin-23-Rezeptor
ILC3	Lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems vom Typ 3 (Type 3 Innate Lymphoid Cells)
MTX	Methotrexat
PZN	Pharmazentralnummer
Th17-Zellen	T-Helferzellen vom Typ 17
TNF	Tumornekrosefaktor

Hinweis zur Verwendung geschlechtergerechter Sprache

Das in diesem Text gewählte generische Maskulinum bezieht sich ausdrücklich auf alle Geschlechteridentitäten.

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Risankizumab
Handelsname:	Skyrizi®
ATC-Code:	L04AC18
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
-	EU/1/19/1361/001	75 mg ^a	2 Fertigspritzen
16902070	EU/1/19/1361/002	150 mg	1 Fertigpen
16902087	EU/1/19/1361/003	150 mg	1 Fertigspritze
18065023	EU/1/19/1361/004	600 mg	1 Durchstechflasche
18065017	EU/1/19/1361/005	360 mg	1 Patrone
-	EU/1/19/1361/006	90 mg ^a	4 Fertigspritzen
19253838	EU/1/19/1361/007	180 mg	1 Patrone
a: außer Handel PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Risankizumab wird gemäß Fachinformation angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa (CU) bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen. Des Weiteren ist Risankizumab zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, der aktiven Psoriasis-Arthritis und des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn (Tabelle 2-4) (1).

Die CU ist eine immunvermittelte, chronisch-entzündliche Erkrankung des Dickdarms, bei der sich Phasen akuter Schübe und Phasen der Remission abwechseln. Die Entzündung betrifft epitheliale Zellen der Darmschleimhaut und erstreckt sich, vom Rektum ausgehend, kontinuierlich und in variabler Ausdehnung nach proximal ins Kolon (2-5). Typische Symptome der CU sind erhöhte Stuhlfrequenz, imperativer Stuhldrang und Tenesmus (schmerzhafter Stuhlzwang bei geringer Entleerung), blutige Durchfälle, abdominelle Schmerzen, generelles Unwohlsein und Fatigue bis hin zu Fieber und Gewichtsverlust (3-6). Die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit der Patienten werden durch diese Erkrankung massiv beeinträchtigt (5). Mit den bisher verfügbaren Behandlungsoptionen können die primären Therapieziele, die rasche Induktion und der langfristige Erhalt einer klinischen Remission, nicht bei allen Patienten erreicht werden. Aufgrund von primärem oder sekundärem Wirkverlust der Therapie können die Entzündungsreaktion und die dadurch verursachten

Symptome langfristig persistieren. Für Patienten mit einer mittelschweren bis schweren aktiven CU besteht daher nach wie vor ein hoher Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen zur Induktion und Erhaltung einer Langzeit-Remission (7-9).

Mit Risankizumab liegt nun eine Therapie vor, welche an einer zentralen Stelle der Entzündungskaskade in der CU, der Interleukin (IL)-23/IL-17-Achse, angreift. Dies ermöglicht eine Unterbrechung der fortschreitenden Entzündungsreaktionen und kann somit für viele Patienten eine neue Behandlungsoption zur Erreichung der primären Therapieziele darstellen (1, 7, 10, 11).

Die Rolle der IL-23-vermittelten Signalübertragung in der CU

IL-23 ist ein natürlich vorkommendes Zytokin, das an Entzündungs- und Immunreaktionen beteiligt ist. CU-Patienten weisen erhöhte IL-23-Konzentrationen auf, wobei die Konzentration mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert (12-14). Darüber hinaus beeinflussen bestimmte genetische Varianten des IL-23-Rezeptors das Risiko, an CU zu erkranken (15, 16). IL-23 trägt zur Differenzierung, Reifung und Aktivierung der T-Helferzellen vom Typ 17 (Th17-Zellen) bei, die bei entzündlichen Autoimmunerkrankungen eine Schlüsselrolle spielen (10, 17, 18). Zu Beginn der Entzündungskaskade produzieren und sekretieren dendritische Zellen und Makrophagen verstärkt IL-23, was zur Aktivierung von Th17-Zellen, $\gamma\delta$ -T-Zellen und lymphoiden Zellen des angeborenen Immunsystems vom Typ 3 (ILC3) führt, welche vorwiegend in der Darmmukosa vorkommen (Abbildung 1) (19-22). Bei der Entzündungsreaktion im Darm spielt IL-23 daher eine zentrale Rolle (15, 20, 23).

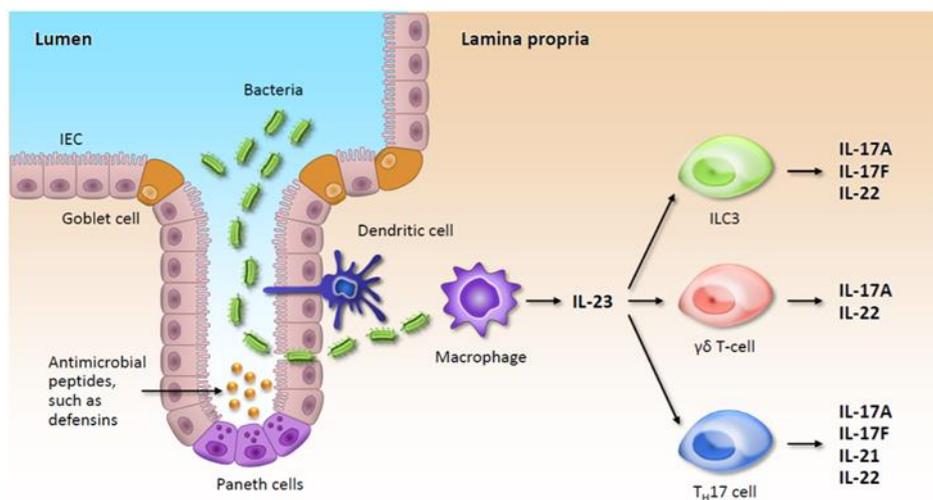


Abbildung 1: Immunpathogenese von CED

CED: Chronisch-entzündliche Darmerkrankung; IEC: Intestinale Epithelzellen; IL: Interleukin;

ILC3: Lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems vom Typ 3; Th17-Zellen: T-Helferzellen vom Typ 17

Quelle: Modifiziert nach (20, 21)

Die durch IL-23 aktivierten Th17-, $\gamma\delta$ -T- und ILC3-Zellen schütten u. a. die proinflammatorischen Zytokine Tumornekrosefaktor (TNF), IL-17A und IL-17F sowie IL-22 aus (18, 19, 24, 25). Diese Zytokine aktivieren wiederum Makrophagen, welche weiteres IL-23

produzieren und sezernieren, sodass über einen positiven Feedbackloop die Differenzierung weiterer Th17-Zellen angeregt wird. IL-23 ist somit ein entscheidender Faktor für die Erhaltung und die Expansion der proinflammatorischen Th17-Zellen und der damit verbundenen Entzündungsreaktion (17). Zusätzlich ist IL-23 in der Lage, die regulatorische T-Zell-Antwort zu dämpfen und die ILC3-Antwort zu fördern, wodurch die Entzündung weiter verstärkt wird (7, 25, 26). Die Inhibierung der IL-23-vermittelten Signalübertragung stellt somit einen vielversprechenden Angriffspunkt in der Therapie der CU dar, um die mukosalen Entzündungsprozesse zu kontrollieren und eine Remission herbeizuführen (7, 10).

Risankizumab als Inhibitor des IL-23 Signalwegs

Bei IL-23 handelt es sich um ein Heterodimer bestehend aus den Untereinheiten p19 und p40, letztere findet sich auch im Zytokin IL-12 (27). Risankizumab bindet spezifisch an die p19-Untereinheit von IL-23 und verhindert somit die Bindung von IL-23 an den IL-12-Rezeptor (IL-12R) β 1/IL-23-Rezeptor (IL-23R)-Komplex (Abbildung 2) (28). Folglich wird die durch IL-23 vermittelte Signalkaskade und die Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Zytokine inhibiert und somit die Entzündungsreaktion unterbrochen.

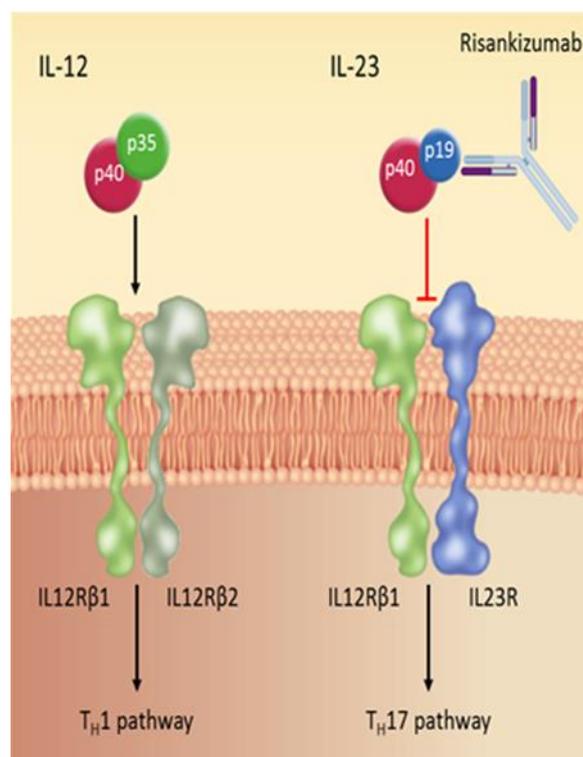


Abbildung 2: Wirkmechanismus Risankizumab

Der IL-23-Inhibitor Risankizumab bindet spezifisch an die p19-Untereinheit des IL-23 und verhindert somit die Bindung an den Rezeptorkomplex bestehend aus IL-12R β 1 und IL-23R. Die durch die Stimulation von Th17-Zellen ausgelöste Signalkaskade wird somit nicht angestoßen.

IL: Interleukin; IL-12R: Interleukin-12-Rezeptor; IL-23R: Interleukin-23-Rezeptor; Th17-Zellen: T-Helferzellen vom Typ 17

Quelle: Modifiziert nach (28-30)

Risankizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der spezifisch mit hoher Affinität an die p19-Untereinheit des humanen IL-23 bindet (1). Risankizumab besteht aus zwei glykosylierten schweren Ketten und zwei leichten Ketten. Die variable Region weist zwei Bindungsstellen für die p19-Untereinheit von IL-23 auf.

Die konstante Region wurde durch Mutationen modifiziert, um die Bindung an Rezeptoren für den konstanten Teil (fragment crystallizable, Fc) der Immunglobuline zu reduzieren, während die schweren Ketten durch Modifikationen einzelner Aminosäuren verändert wurden, um eine potenzielle Heterogenität der Ladung zu reduzieren (28). Diese Modifikationen können dazu beitragen, unerwünschten immunologischen Reaktionen vorzubeugen.

Die hohe Selektivität von Risankizumab für IL-23 resultiert aus der selektiven Bindung an IL-23 über die p19-Untereinheit. Dagegen bindet Risankizumab nicht an die p40-Untereinheit, welche sowohl in IL-12 als auch in IL-23 vorkommt. Somit bleibt der durch IL-12 ausgelöste Signalweg unbeeinflusst. Durch die hohe Affinität zu seinem Substrat verhindert Risankizumab die Bindung von IL-23 an den Rezeptor, was die IL-23-vermittelte Signaltransduktion verhindert (28).

Anhand der durchgeführten Phase-III Studien wurde gezeigt, dass Risankizumab für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver CU eine Therapie mit schnell eintretender und langanhaltender Wirksamkeit, sowie einer sehr guten Verträglichkeit ist (Modul 4A).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis Ulcerosa, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.	Nein	24. Juli 2024	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der Fachinformation sowie der offiziellen Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) entnommen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Skyrizi wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	26.04.2019
Skyrizi allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	15.11.2021
Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Biologikatherapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.	21.11.2022
DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zu weiteren zugelassenen Anwendungsgebieten und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der Fachinformation entnommen (1).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen des pharmazeutischen Unternehmers in Bezug auf die regulatorischen Angaben stehen in Form von Zulassungsdokumenten der EMA zur Verfügung. Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Risankizumab beruht auf präklinischen und klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers und weiteren Publikationen zu diesen Themen sowie der aktuellen Fachinformation.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi® 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Skyrizi® 360 mg/Skyrizi® 180 mg Injektionslösung in einer Patrone. Skyrizi® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: Juli 2024.
2. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):74.
3. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-70.
4. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon*. 2019;65(12):100851.
5. Pietschner R, Rath T, Neurath MF, Atreya R. Current and Emerging Targeted Therapies for Ulcerative Colitis. *Visc Med*. 2023;39(2):46-53.
6. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(7):1357-73.
7. Verstockt B, Salas A, Sands BE, Abraham C, Leibovitz H, Neurath MF, et al. IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(7):433-46.
8. Kayal M, Shah S. Ulcerative Colitis: Current and Emerging Treatment Strategies. *J Clin Med*. 2019;9(1).
9. Kobayashi T, Hibi T. Improving IBD outcomes in the era of many treatment options. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(2):79-80.
10. Hanžel J, D'Haens GR. Anti-interleukin-23 agents for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(4):399-406.
11. Noviello D, Mager R, Roda G, Borroni RG, Fiorino G, Vetrano S. The IL23-IL17 Immune Axis in the Treatment of Ulcerative Colitis: Successes, Defeats, and Ongoing Challenges. *Front Immunol*. 2021;12:611256.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

12. Lucaciu L, Ilies M, Iuga C, Seicean A. P136 Serum IL-17 and IL-23 levels can distinguish between severe and non-severe inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(supplement_1):163.
13. Gheita TA, El G, II, El-Fishawy HS, Aboul-Ezz MA, Kenawy SA. Involvement of IL-23 in enteropathic arthritis patients with inflammatory bowel disease: preliminary results. *Clin Rheumatol*. 2014;33(5):713-7.
14. Youssef T, Saleh SA, Rund A, Montasser I, Mohsen M, Hazem O. Evaluation of interleukin 23 (IL-23) as a non-invasive test of disease severity in patients with ulcerative colitis. *Arab J Gastroenterol*. 2018;19(3):116-20.
15. Neurath MF. IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;45:1-8.
16. Atreya R, Neurath MF. IL-23 Blockade in Anti-TNF Refractory IBD: From Mechanisms to Clinical Reality. *J Crohns Colitis*. 2022;16(Supplement_2):ii54-ii63.
17. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(9):585-600.
18. Iwakura Y, Nakae S, Saijo S, Ishigame H. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunol Rev*. 2008;226:57-79.
19. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(7):479-89.
20. Moschen AR, Tilg H, Raine T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):185-96.
21. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(5):329-42.
22. Parks OB, Pociask DA, Hodzic Z, Kolls JK, Good M. Interleukin-22 Signaling in the Regulation of Intestinal Health and Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2016;3 Article 85.
23. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *N Engl J Med*. 2021;385(7):628-39.
24. Bedoya SK, Lam B, Lau K, Larkin J, 3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:986789.
25. Buonocore S, Ahern PP, Uhlig HH, Ivanov, II, Littman DR, Maloy KJ, et al. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. *Nature*. 2010;464(7293):1371-5.
26. Izcue A, Hue S, Buonocore S, Arancibia-Cárcamo CV, Ahern PP, Iwakura Y, et al. Interleukin-23 restrains regulatory T cell activity to drive T cell-dependent colitis. *Immunity*. 2008;28(4):559-70.
27. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*. 2000;13(5):715-25.
28. Singh S, Kroe-Barrett RR, Canada KA, Zhu X, Sepulveda E, Wu H, et al. Selective targeting of the IL23 pathway: Generation and characterization of a novel high-affinity humanized anti-IL23A antibody. *MAbs*. 2015;7(4):778-91.
29. Patel M, Day A, Warren RB, Menter A. Emerging therapies for the treatment of psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2012;2(1):16.
30. Sofen H, Smith S, Matheson RT, Leonardi CL, Calderon C, Brodmerkel C, et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1032-40.