NEUER WEG IN DER BEHANDLUNG DER CHRONISCHEN PLAQUE-PSORIASIS: HEMMUNG VON IL-23 DURCH EINE ORALE PEPTIDMEDIKATION | NEW APPROACH TO TREATING CHRONIC PLAQUE PSORIASIS: INHIBITION OF IL-23 WITH AN ORAL PEPTIDE MEDICATION

Was vor kurzem noch als Zukunftsperspektive galt, ist nun Realität: Icotrokinra (ICOTYDE) ist als erster oraler IL-23-Rezeptorblocker zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis durch die FDA [1] und die Europäische Kommission [2] zugelassen und zeigt eine Wirksamkeit, mit der der Biologika vergleichbar [3, 4].

Die Zulassung von Icotrokinra markiert einen bedeutenden Entwicklungsschritt innerhalb der IL-23-gerichteten Therapie, die sich inzwischen als zentraler Bestandteil moderner Behandlungsstrategien etabliert hat [5]. Während Biologika heute fest im klinischen Alltag verankert sind, fehlte bislang eine orale Option, die ein vergleichbares Wirksamkeitsniveau bei guter Verträglichkeit bietet [3]. Vor diesem Hintergrund erweitert Icotrokinra das therapeutische Spektrum um einen neuartigen Wirkansatz, der die selektive Modulation des IL-23-Signalwegs mit den Vorteilen einer oralen Anwendung verbindet.

Icotrokinra ist ein makrozyklisches Peptid, das selektiv an den Interleukin-23-Rezeptor bindet und dadurch die IL-23-vermittelte Signaltransduktion hemmt [6]. Im Gegensatz zu den derzeit verfügbaren IL-23-Inhibitoren, die subkutan verabreicht werden und das Zytokin selbst neutralisieren, erfolgt die Intervention direkt auf Ebene des Rezeptors innerhalb der IL-23/Th17-Achse [7, 8]. Die Entwicklung von Icotrokinra basiert auf strukturbiologischen Erkenntnissen zur Interaktion von IL-23 mit seinem Rezeptorkomplex und stellt eines der ersten erfolgreichen Beispiele eines oralen, zielgerichteten Peptidwirkstoffs zur Behandlung chronisch entzündlicher immunvermittelter Erkrankungen dar.

Die klinische Evidenz bei Plaque-Psoriasis basiert auf dem umfassenden Phase-3-Programm ICONIC [3, 9–15]. In der zulassungsrelevanten Studie ICONIC-LEAD [3] wurden Erwachsene sowie Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Dabei wurden hohe Ansprechraten hinsichtlich zentraler Wirksamkeitsendpunkte erzielt. Nach 24 Wochen erreichten rund zwei Drittel der Patienten eine PASI-90-Response, während bei etwa 40 % eine vollständige Hauterscheinungsfreiheit (PASI 100) dokumentiert wurde. Die klinischen Verbesserungen traten früh im Behandlungsverlauf auf und nahmen im weiteren Verlauf zu. Langzeitdaten weisen auf eine anhaltende Wirksamkeit unter fortgesetzter Anwendung hin [11]. Darüber hinaus deuten Daten aus kontrollierten Therapieunterbrechungsphasen darauf hin, dass die Krankheitskontrolle bei einem Teil der

What was recently considered a future prospect is now a reality: Icotrokinra (ICOTYDE), the first oral IL-23 receptor blocker, has been approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) [1] and the European Commission [2] for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis, demonstrating efficacy comparable to that of biologic therapies [3, 4].

The approval of icotrokinra marks a significant step forward in IL-23-targeted therapy, which has now established itself as a central component of modern treatment strategies [5]. While biologics are now firmly established in everyday clinical practice, there has been a lack of an oral option that offers a comparable level of efficacy with good tolerability [3]. Against this backdrop, icotrokinra expands the therapeutic spectrum with a novel mechanism of action that combines the selective modulation of the IL-23 signaling pathway with the advantages of oral administration.

Icotrokinra is a macrocyclic peptide that selectively binds to the interleukin-23 receptor, thereby inhibiting IL-23-mediated signal transduction [6]. In contrast to currently available IL-23 inhibitors, which are administered subcutaneously and neutralize the cytokine itself, this intervention acts directly at the receptor level within the IL-23/Th17 axis [7, 8]. The development of icotrokinra is based on structural biology insights into the interaction of IL-23 with its receptor complex and represents one of the first successful examples of an oral, targeted peptide drug for the treatment of chronic inflammatory immune-mediated diseases.

The clinical evidence for plaque psoriasis is based on the comprehensive Phase 3 ICONIC program [3, 9–15]. The pivotal ICONIC-LEAD study [3] enrolled adults and adolescents aged 12 years and older with moderate-to-severe plaque psoriasis. High response rates were achieved for key efficacy endpoints. After 24 weeks, approximately two-thirds of patients achieved a PASI-90 response, while complete clearance of skin lesions (PASI 100) was documented in about 40%. Clinical improvements occurred early in the course of treatment and continued to increase over time. Long-term data indicate sustained efficacy with continued use [11]. Furthermore, data from controlled treatment interruption phases suggest that disease control can be maintained in some patients

Patienten auch über begrenzte therapiefreie Zeiträume erhalten bleiben kann. Diese Beobachtungen sind jedoch nicht als Empfehlung für Therapieunterbrechungen zu verstehen.

Zusätzliche klinische Relevanz erhält das Entwicklungsprogramm durch die Integration aktiver Vergleichsarme. In den Studien ICONIC ADVANCE-1 und -2 wurde Icotrokinra direkt mit dem TYK2-Inhibitor Deucravacitinib verglichen [9–11]. Dabei zeigte Icotrokinra eine Überlegenheit hinsichtlich wesentlicher Wirksamkeitsendpunkte, einschließlich der vollständigen Hauterscheinungsfreiheit, die bei etwa doppelt so vielen Patienten in Woche 16 erreicht wurde wie unter Deucravacitinib [2]. Gleichzeitig ergab sich über die bisherigen Beobachtungszeiträume ein günstiges Sicherheitsprofil.

Icotrokinra wird zudem in klinischen Studien bei weiteren immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen evaluiert, darunter Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa [13, 14]. Diese Programme unterstreichen die pathogenetische Bedeutung der IL-23-Achse über verschiedene Krankheitsentitäten hinweg.

Besonderes Interesse gilt den Ergebnissen bei sogenannten High-Impact-Lokalisationen. Mit ICONIC-TOTAL [10,12]wurde ein Studienprogramm konzipiert, das gezielt Patienten mit Kopfhaut-, Genital-, Hand- und Fußpsoriasis einschloss. Diese Manifestationen gehen häufig mit einer hohen Krankheitslast und erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität einher. Die bisherigen Analysen zeigen, dass auch in diesen schwer behandelbaren Lokalisationen deutliche klinische Verbesserungen erzielt werden können.

Die zugelassene Dosierung umfasst eine einmal tägliche orale Einnahme von 200 mg. Die Anwendung soll morgens nüchtern mit Wasser erfolgen. Für Patienten mit Schluckbeschwerden besteht zudem die Möglichkeit, die Tablette vor der Einnahme in Wasser zu dispergieren [2]. Die Elimination erfolgt überwiegend über katabolische Abbauwege, wie sie für Peptidwirkstoffe charakteristisch sind, und nicht primär über das hepatische CYP-System [2]. Auch hinsichtlich der Sicherheit zeigte sich in den klinischen Studien ein insgesamt robustes Verträglichkeitsprofil [10]. Die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und schwerer Infektionen war niedrig und blieb über längere Beobachtungszeiträume stabil. Neue oder unerwartete Sicherheitssignale wurden bislang nicht identifiziert. Die verfügbaren Daten aus Erwachsenen- und Jugendpopulationen sprechen für ein Sicherheitsprofil, das mit den bisherigen Erfahrungen einer selektiven Modulation des IL-23-Signalwegs vereinbar ist [2].

Fazit

Kurz gesagt: Icotrokinra wurde als erster oral applizierbarer Wirkstoff, der den IL-23-Signalweg durch selektive Blockade des IL-23-Rezeptors hemmt, von der Europäischen Kommission zugelassen. Die vorliegenden klinischen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit bei günstiger Verträglichkeit und positionieren die IL-23-Rezeptorblockade als vielversprechende neue

even during limited treatment-free periods. However, these observations should not be interpreted as a recommendation for treatment interruptions.

The development program gains additional clinical relevance through the inclusion of active control arms. In the ICONIC ADVANCE-1 and -2 studies, icotrokinra was directly compared with the TYK2 inhibitor deucravacitinib [9–11]. Icotrokinra demonstrated superiority with respect to key efficacy endpoints, including complete clearance of skin lesions, which was achieved in approximately twice as many patients at week 16 compared with deucravacitinib [2]. At the same time, a favorable safety profile was observed over the observation periods to date.

Icotrokinra is also being evaluated in clinical trials for other immune-mediated inflammatory diseases, including psoriatic arthritis, Crohn's disease, and ulcerative colitis [13, 14]. These programs underscore the pathogenic significance of the IL-23 axis with regard to various disease entities.

Of particular interest are the results in so-called "high-impact" sites. With ICONIC-TOTAL [10,12], a clinical trial program was designed that specifically included patients with scalp, genital, hand, and foot psoriasis. These manifestations are often associated with a high disease burden and significant impairments in quality of life. Analyses to date show that significant clinical improvements can be achieved even in these difficult-to-treat sites.

The approved dosage is 200 mg taken orally once daily. The medication should be taken in the morning on an empty stomach with water. For patients with difficulty swallowing, the tablet can also be dispersed in water before ingestion [2]. Elimination occurs primarily via catabolic pathways, as is characteristic of peptide active ingredients, and not primarily via the hepatic CYP system [2]. With regard to safety, clinical studies also demonstrated an overall robust tolerability profile [10]. The incidence of serious adverse events and severe infections was low and remained stable over extended observation periods. No new or unexpected safety signals have been identified to date. The available data from adult and adolescent populations suggest a safety profile consistent with previous experience with selective modulation of the IL-23 signaling pathway [2].

Conclusion

In short: The European Commission has approved icotrokinra as the first oral therapeutic agent that selectively targets the IL-23 signalling pathway via inhibition of the IL-23 receptor. The available clinical data demonstrate high efficacy with favorable tolerability and position IL-23 receptor blockade as a promising new treatment option for moderate-to-severe plaque psoriasis

Behandlungsoption bei mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis [3, 4, 5]. Der dieser Ausgabe von SKIN elektronisch beigefügte MicroGuide mit Dosistabellen zur Behandlung der Psoriasis vulgaris und generalisierten pustulösen Psoriasis berücksichtigt bereits diese neue Therapieoption.

MicroGuide mit Dosistabellen zur Behandlung der Psoriasis vulgaris und generalisierten pustulösen Psoriasis

Korrespondenz: editors@skinonline.at

[3, 4, 5]. The MicroGuide, which is included electronically with this issue of SKIN and contains dosage tables for the treatment of psoriasis vulgaris and generalized pustular psoriasis, already takes this new treatment option into account.

MicroGuide with dosage tables for the treatment of psoriasis vulgaris and generalized pustular psoriasis

Correspondence: editors@skinonline.at

Literatur | References

1. FDA approval of ICOTYDE™ (icotrokinra) - press release March 2026.
2. Aktuelle Icotyde-Fachinformation Stand September 2026.
3. Bissonnette R, Soung J, Hebert AA, Pink AE, Pinter A, Moore AY, et al. Oral icotrokinra for plaque psoriasis in adults and adolescents. N Engl J Med. 2025;393:1784–95.
4. Armstrong[2.1] A, Hashim M, Feghelm L, Yang Y, Disher T. Comparative analysis of icotrokinra and approved advanced treatments for achievement of completely clear skin in patients with moderate-to-severe psoriasis: A systematic literature review and network meta-analysis Presented at Maui Derm Hawaii (Jan 25-29) 2026.
5. Nast[3.1] A, Spuls PI, Dressler C, Bata-Csörgö Z, Bogdanov I, Boonen H , et al. EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Version September 2023; partial update February 2025.
6. Fourie AM, Cheng X, Chang L, Greving C, Li X, Knight B, et al. JNJ-77242113, a highly potent, selective peptide targeting the IL-23 receptor, provides robust IL-23 pathway inhibition upon oral dosing in rats and humans. Sci Rep[4.1]. 2024; 30;14:17515
7. Gold LS, Eyerich K, Merola JF, Torres J, Coates LC, Allegreti JR. Oral peptide therapeutics as an emerging treatment modality in immune-mediated inflammatory diseases: a narrative review. Adv Ther. 2025;42:3158–72.
8. Knight B, Tammara B, Modi NB, Dallas S, Mardirosian S, Wang J, et al. Translational pharmacokinetics of icotrokinra, a targeted oral peptide that selectively blocks interleukin-23 receptor and inhibits signaling Dermatol Ther (Heidelb). 2025;15:2495-520.
9. Gold LS, Armstrong AW, Bissonnette R, Magnolo N, Vender RB, Sebastian M, et al. Once-daily oral icotrokinra versus placebo and once-daily oral deucravacitinib in participants with moderate-to-severe plaque psoriasis (ICONIC-ADVANCE 1 & 2): two phase 3, randomised, placebo-controlled and active-comparator-controlled trials. Lancet. 2025;406:1363–74.
10. Lebwohl MG, Gooderham M, Warren RB, Eichenfield LF, Rubens JH, Cardillo T, et al. Safety of icotrokinra through 1 year for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriasis affecting high-impact sites: pooled results across the ICONIC-LEAD, ICONIC-TOTAL, and ICONIC-ADVANCE 1 and 2 Phase 3 trials. Dermatol Ther (Heidelb). 2026[5.1];16:5049-68.
11. Stein Gold L, Armstrong AW, Soung J, Vender RB, Gonzalez Cantero A, Hoffmann M, et al. Durability of response to icotrokinra in adults with moderate-to-severe plaque psoriasis: 1-year results from the phase III, placebo- and active comparator-controlled ICONIC-ADVANCE 1 and ICONIC-ADVANCE 2 trials. Br J Dermatol. 2026;195:600.
12. Warren RB, Gooderham M, Lain E, Bissonnette R, Huang YH, Ringuet J, et al. Durability of response to icotrokinra for high-impact site psoriasis: 1-year ICONIC-TOTAL findings. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2026;40:1502–14.
13. Ferreira C, Torres T. Icotrokinra: An oral interleukin-23 receptor antagonist peptide for the treatment of psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2026;27:479–92.
14. Noviello D, Caprioli F, Noor NM. Targeted oral peptide therapy for inflammatory bowel disease: focus on the IL-23 receptor antagonist icotrokinra. Expert Opin Emerg Drugs. 2026:1–4.

https://doi.org/10.61783/oegdv11201