

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-54-64>



Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным язвенным колитом в российской популяции: субанализ международного исследования III фазы индукционной и поддерживающей терапии (UNIFI) на протяжении 3 лет

Белоусова Е.А.¹, Абдулхаков Р.А.², Бакулин И.Г.³, Куляпин А.В.⁴, Ткачев А.В.⁵, Коллин Марано⁶, Йе Миао⁶

¹ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (ул. Щепкина, д. 61/2, г. Москва, 129110, Россия)

²ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (ул. Бутлерова, д. 49, г. Казань, 420012, Россия)

³ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. Рысса (ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия)

⁴ГКУ МЗ РБ Республиканская клиническая больница №2 (ул. Пушкина, д. 99, г. Уфа, 450077, Россия)

⁵ФГБОУ ВО Ростовский ГМУ Минздрава России (пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия)

⁶Janssen Research & Development, LLC, Spring House (ул. Уэлш и МакКин, 776, Спрингхаус, PA 19477-0776 США)

РЕЗЮМЕ

ЦЕЛЬ: оценка эффективности и безопасности устекинумаба у пациентов с язвенным колитом в российской популяции пациентов, участвовавших в исследовании UNIFI на протяжении 3 лет.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: программа UNIFI (CNT01275UC03001) состояла из двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований: 8-недельного исследования индукционной терапии и 44-недельного исследования поддерживающей терапии, а также долгосрочного периода исследования. В данный анализ были включены пациенты из 14 российских центров.

РЕЗУЛЬТАТЫ: в индукционное исследование были включены 74 пациента из России, 66 (89,2%) из которых были бионаивными. В статье представлены результаты исследования у бионаивных пациентов. Из 66 бионаивных российских пациентов 18 получали устекинумаб в дозе 130 мг в/в, 25 — устекинумаб в дозе 6 мг/кг в/в, 23 — плацебо. На неделе 8 в группах пациентов, получавших устекинумаб в дозах 6 мг/кг и 130 мг, клиническая ремиссия была достигнута у 24,0% и у 16,7%, соответственно, в группе плацебо — у 17,4%. Доля пациентов с клиническим ответом на неделе 8 составила 68,0%, 50,0% и 39,1% в группах устекинумаба в дозе 6 мг/кг, 130 мг и плацебо, соответственно. Эндоскопическая ремиссия на неделе 8 была достигнута у 48,0% в группе устекинумаба — 6 мг/кг, у 33,3% пациентов в группе устекинумаба — 130 мг и у 21,7% пациентов — в группе плацебо. Гистозэндоскопическое заживление слизистой оболочки на 8 неделе наблюдалось у 27,8% пациентов в группе устекинумаба — 130 мг, у 24,0% пациентов в группе устекинумаба — 6 мг/кг и у 21,7% пациентов — в группе плацебо. 40 бионаивных пациентов были повторно рандомизированы для дальнейшего участия в поддерживающей фазе: 13 пациентов получали устекинумаб в дозе 90 мг подкожно 1 раз в 12 недель, 12 пациентов — 1 раз в 8 недель, 15 пациентов получали плацебо. На неделе 44 клиническая ремиссия была достигнута у 46,2% пациентов, получавших устекинумаб 1 раз в 12 недель, у 75,0%, получавших устекинумаб 1 раз в 8 недель ($p = 0,054$ по сравнению с плацебо) и у 33,3% — получавших плацебо. Эндоскопическая ремиссия была достигнута у 46,2% пациентов в группе устекинумаба 1 раз в 12 недель, 75,0% пациентов — в группе устекинумаба 1 раз в 8 недель плацебо ($p = 0,054$ по сравнению с плацебо) и у 33,3% пациентов — в группе плацебо. Гистозэндоскопическое заживление слизистой оболочки было достигнуто у 46,2% пациентов в группе устекинумаба 1 раз в 12 недель, в группе устекинумаба 1 раз в 8 недель процент таких пациентов составил 75,0% ($p = 0,021$ по сравнению с плацебо), а в группе плацебо — 26,7%. В индукционной фазе у пациентов, получавших устекинумаб, было продемонстрировано снижение медианы уровней СРБ и ФКП, в поддерживающей фазе медианы уровней лабораторных маркеров воспаления после индукции сохранялись сниженными. Клиническая ремиссия на неделе 152 наблюдалась у 83,3% пациентов, получавших устекинумаб в режиме 1 раз в 12 недель, у 81,8% пациентов, получавших устекинумаб 1 раз в 8 недель. Частота бесстероидной клинической ремиссии на неделе 152 соответствовала частоте клинической ремиссии. Профиль безопасности устекинумаба на протяжении всего периода исследования был сопоставим с плацебо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: проведенный субанализ подтвердил краткосрочную и долгосрочную эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным язвенным колитом в рос-

сийской популяции. В целом, результаты проведенного субанализа соответствуют ранее полученным данным в популяции пациентов, участвовавших в глобальной программе UNIFI.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, устекинумаб, биологическая терапия, генно-инженерные биологические препараты, бестероидная ремиссия

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Белоусова Е.А., Абдулхаков Р.А., Бакулин И.Г., Куляпин А.В., Ткачев А.В., Коллин Марано, Йе Мiao. Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным язвенным колитом в российской популяции: субанализ международного исследования III фазы индукционной и поддерживающей терапии (UNIFI) на протяжении 3 лет. *Колопроктология*. 2023; т. 22, № 1, с. 54–64. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-54-64>

Efficacy and safety of ustekinumab in Russian patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a subanalysis of global phase 3 induction and maintenance studies (UNIFI) up to 3 years

Elena A. Belousova¹, Rustam A. Abdulkhakov², Igor G. Bakulin³,
Andrey V. Kulyapin⁴, Alexander V. Tkachev⁵, Colleen Marano⁶, Ye Miao⁶

¹Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Schepkina st., 61/2, Moscow, 120110, Russia)

²Kazan State Medical University (Butlerov st., 49, Kazan, 420012, Russia)

³North-West State Medical University (Kirochnaya st., 41, Saint-Petersburg, 191015, Russia)

⁴Republican clinical hospital (Pushkina st., 99, Ufa, 450077, Russia)

⁵Rostov-on-Don State Medical University (Nahichevskiy pereulok, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia)

⁶Janssen Research & Development (Welsh and McKean Roads, PO Box 776, Springhouse, PA 19477-0776, USA)

ABSTRACT *AIM:* to evaluate efficacy and safety of ustekinumab in Russian patients with ulcerative colitis in UNIFI study. *PATIENTS AND METHODS:* the UNIFI program (CNT01275UC03001) consisted of two randomized placebo-controlled trials: an 8-week induction study and a 44-week maintenance study and long-term period. This analysis included patients from 14 Russian centers. *RESULTS:* the induction study of the UNIFI program enrolled 74 patients from Russia, 89.2% patients ($n = 66$) were bionave. The paper presents the results of bionave patients. Sixty-six are included in the induction phase: 18 received ustekinumab 130 mg IV, 25 received ustekinumab 6 mg/kg IV, and 23 received a placebo. At week 8 in the groups of patients treated with ustekinumab at doses of 6 mg/kg and 130 mg, clinical remission was achieved in 24.0% and 16.7%, respectively, in the placebo group, the rate was 17.4%. The proportion of patients with clinical responses at week 8 was 68.0%, 50.0% and 39.1% in the ustekinumab 6 mg/kg, 130 mg and placebo groups, respectively. Mucosal healing at week 8 was achieved in 48.0% in the ustekinumab 6 mg/kg group, in 33.3% of patients in the ustekinumab 130 mg group, and in 21.7% of patients in the placebo group. Histoendoscopic mucosal healing at week 8 developed in 27.8% of patients in the ustekinumab 130 mg group, in 24.0% of patients in the ustekinumab 6 mg/kg group, and in 21.7% of patients in the placebo group. Forty bionave patients were re-randomized for further participation in the maintenance phase: 13 patients received ustekinumab 90 mg subcutaneously every 12 weeks, 12 received ustekinumab every 8 weeks, and 15 received a placebo. At week 44, clinical remission was achieved in 46.2% of ustekinumab every 12 weeks, 75.0% of ustekinumab every 8 weeks ($p = 0.054$ compared with placebo), and 33.3% of placebo. Mucosal healing achieved in 46.2% of patients in the ustekinumab once every 12 weeks group, in 75.0% of patients in the ustekinumab once every 8 weeks group ($p = 0.054$ compared with placebo), and in 33.3% of patients in the placebo group. Histoendoscopic mucosal healing achieved in 46.2% of patients in the ustekinumab once every 12 weeks group, while in the ustekinumab once every 8 weeks group, the percentage of such patients was 75.0% ($p = 0.021$ compared with placebo) and in the placebo group — 26.7%. Symptomatic remission at week 152 developed in 83.3% in the ustekinumab every 12 weeks group, 81.8% in the ustekinumab every 8 weeks group. In the induction phase decrease of CRP and FCP median levels detected in patients treated with ustekinumab, in the maintenance phase, median levels of laboratory inflammatory markers after induction were sustained by ustekinumab treatment. The rate of steroid-free symptomatic remission at week 152 was consistent with the rate of symptomatic remission. The safety profile of ustekinumab was generally consistent with placebo during all follow up period. *CONCLUSION:* subanalysis confirmed short- and long-term efficacy and safety in Russian patients with moderate to severe active ulcerative colitis. The results of subanalysis are consistent with previously obtained data in the population of patients participating in the global UNIFI program.

KEYWORDS: ulcerative colitis, ustekinumab, biologic therapy, genetically engineered biological agents, steroid-free remission

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Belousova E.A., Abdulkhakov R.A., Bakulin I.G., Kulyapin A.V., Tkachev A.V., Colleen Marano, Ye Miao. Efficacy and safety of ustekinumab in Russian patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a subanalysis of global phase 3 induction and maintenance studies (UNIFI) up to 3 years. *Koloproktologia*. 2023;22(1):54–64. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-54-64>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Белоусова Елена Александровна, ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, 129110, Россия; e-mail: eabelous@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Belousova E.A., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Schepkina st., 61/2, Moscow, 129110, Russia; e-mail: eabelous@yandex.ru

Дата поступления — 22.11.2022
Received — 22.11.2022

После доработки — 21.12.2022
Revised — 21.12.2022

Принято к публикации — 20.02.2023
Accepted for publication — 20.02.2023

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки, и обычно требующее пожизненной терапии из-за непрерывного или рецидивирующего характера течения [1–3].

Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации в настоящий момент ограничены. Согласно отдельных эпидемиологических исследований, распространенность ЯК в России составляет 19,3–29,8 случаев на 100 тысяч населения [4]. Для реальной клинической практики в России характерна поздняя диагностика (срок установления диагноза для ЯК составляет, в среднем, 1,5 года) и позднее назначение лечения, в том числе, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) пациентам с ВЗК, в особенности с ЯК. Кроме того, в российской популяции наблюдается преобладание среднетяжелых и тяжелых форм ЯК над легким течением [5].

Более тяжёлое течение ЯК у российских пациентов подтверждается данными международного многоцентрового ретроспективного и проспективного неинтервенционного наблюдательного исследования INTENT (NCT03532932), которое проводилось в России, Беларуси и Казахстане. В этом исследовании у 27,1% пациентов с ЯК отмечалось хроническое непрерывное течение заболевания (без периодов ремиссий продолжительностью более 6 месяцев), при этом частота осложнённых форм составляла 12,9% [6,7].

Основными целями терапии ЯК являются достижение и поддержание ремиссии на фоне прекращения приема глюкокортикостероидов (ГКС), профилактики осложнений ЯК, предупреждение хирургических вмешательств. В соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями назначение ГИБП рекомендовано пациентам с активным

ЯК средней и тяжелой степени с неэффективностью или непереносимостью стандартной терапии [1,2].

При назначении биологической терапии пациентам с ЯК необходимо учитывать возможные риски, связанные с лечением, такие как отсутствие первичного ответа или потерю эффективности, приводящие к прогрессированию заболевания и развитию осложнений. Также необходимо учитывать нежелательные явления, среди которых инфекции и злокачественные новообразования, которые могут приводить к отмене ГИБП [1,8,9]. Все эти факторы подчёркивают важность правильного выбора биологического препарата для первой линии терапии.

Интерлейкины 12 и 23 (ИЛ-12, 23) — регуляторные цитокины, играющие ключевую роль в патогенезе ВЗК; оба этих цитокина способствуют дифференцировке и пролиферации Т-лимфоцитов по путям Th-1, 2 и 17, приводящим к развитию язвенного колита и болезни Крона [10,11].

Устекинумаб, представляющий собой полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG1, мишенью которого является субъединица белка p40, общая для рецепторов ИЛ-12 и 23 [12], зарегистрирован для лечения псориаза, псориатического артрита и болезни Крона. В 2019 году были опубликованы результаты исследования UNIFI (Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis), продемонстрировавшие безопасность и эффективность индукционной и поддерживающей терапии устекинумабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным ЯК, после чего препарат был одобрен для применения у пациентов с ЯК [13].

ЦЕЛЬ

С учетом клинических и эпидемиологических характеристик российских пациентов с язвенным колитом,

а также ограниченного объёма данных по применению устекинумаба в первой линии биологической терапии ЯК целью данного анализа является оценка эффективности и безопасности устекинумаба у российских пациентов с ЯК, которые участвовали в исследовании UNIFI.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая популяция

Программа III фазы UNIFI (CNT01275UC03001) состояла из двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований: 8-недельного периода индукционной терапии и 44-недельного периода поддерживающей терапии. Обе фазы были проведены с августа 2015 года по август 2018 года в рамках единого протокола в 244 исследовательских центрах, расположенных по всему миру.

В программу были включены взрослые пациенты (в возрасте ≥ 18 лет) со среднетяжёлым или тяжёлым активным ЯК, диагноз которого был установлен не ранее чем за 3 месяца до скрининга с тяжестью заболевания, соответствующей 6–12 баллам по шкале Мэйо, и эндоскопической активностью ≥ 2 баллов по подшкале Мэйо с последующей централизованной оценкой видеозаписи.

Всего 74 пациента из 14 российских центров участвовали в программе UNIFI, 66 (89,2%) из которых были бионаивными. В данной статье представлены результаты исследования у бионаивных пациентов.

К моменту включения в исследование у пациентов был продемонстрирован неадекватный ответ на стандартную терапию (ГКС и/или меркаптопурин / азатиоприн) либо непереносимость этих видов терапии. К критериям исключения относились непосредственный риск колэктомии в ближайшее время, интраабдоминальные хирургические вмешательства, включая обширные резекции кишечника по поводу злокачественных новообразований в анамнезе, а также активные инфекции (включая туберкулез). Допускалось применение аminosалицилатов и иммуномодуляторов в стабильных дозах в фазе индукции и в фазе поддерживающей терапии до недели 44 включительно. Допускалось применение пероральных ГКС в стабильных дозах во время индукции, со снижением дозы при переходе в фазу поддерживающей терапии. Пациенты могли кратковременно (в течение ≤ 4 недель) использовать повышенные дозы кортикостероидов по причинам, не связанным с потерей ответа на терапию (например, при хирургическом вмешательстве, обострении бронхиальной астмы, надпочечниковой недостаточности). Более подробная информация о пациентах, рандомизации, оценках и конечных точках приведена

в дополнительном приложении на веб-сайте NEJM.org) [13].

Дизайн исследования

Подробное описание дизайна программы исследований UNIFI приведено в статьях Sands B., et al. и Abreu M., et al. [13,14]. На неделе 0 исследования индукционной терапии пациенты были рандомизированы в три группы в соотношении 1:1:1 для получения однократной внутривенной инфузии 130 мг устекинумаба, дозы, рассчитанной в соответствии с массой тела, которая приблизительно равна 6 мг устекинумаба на килограмм, или плацебо.

Пациенты, достигшие клинического ответа, определявшегося как снижение по шкале Мейо на $\geq 30\%$ и ≥ 3 баллов по сравнению с исходным уровнем со снижением подшкалы ректального кровотечения ≥ 1 или значением подшкалы ректального кровотечения 0–1 на неделе 8, включались в исследование поддерживающей терапии.

Участники, у которых клинический ответ на неделе 8 не был достигнут, получали устекинумаб подкожно (п/к) или внутривенно (в/в) в ослепленном режиме следующим образом: 1) пациенты, первоначально получившие индукционную терапию устекинумабом в/в, получали устекинумаб п/к в дозе 90 мг; 2) пациенты, первоначально получившие индукционную терапию плацебо в/в, получали устекинумаб в/в в дозе 6 мг/кг. Пациенты, достигшие клинического ответа на неделе 16, включались в исследование поддерживающей терапии. Пациенты, не достигшие ответа на терапию устекинумабом на неделе 16, не переходили в фазу поддерживающей терапии и исключались из дальнейшего участия.

Пациенты, у которых был достигнут клинический ответ на однократное введение устекинумаба в фазе индукции, были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для участия в исследовании с целью дальнейшего проведения поддерживающей терапии устекинумабом подкожно в дозе 90 мг 1 раз в 12 недель, в дозе 90 мг 1 раз в 8 недель или плацебо в течение 44 недель. Стратификация проводилась в зависимости от проведенной индукционной терапии (устекинумаб в дозе 130 мг, устекинумаб в дозе 6 мг/кг или плацебо с последующей терапией устекинумабом в дозе 6 мг/кг), статуса клинической ремиссии, что определялось как ≤ 2 баллов по шкале Мейо в отсутствие значений > 1 балла по какому-либо из её компонентов (да или нет), а также в зависимости от применения пероральных ГКС (да или нет) при исходной оценке перед началом фазы поддерживающей терапии.

Продолженная фаза исследования — UNIFILTE

Исследование проводилось после завершения 44 недели поддерживающей фазы. После снятия

ослепления пациенты, получавшие устекинумаб, продолжали лечение в рамках LTE-фазы, тогда как пациенты, получавшие плацебо, прекращали участие в исследовании. Пациенты, у которых активность ЯК увеличилась (по клиническому мнению исследователя), имели право на однократную коррекцию дозы после 56 недели, которая проводилась следующим образом: плацебо подкожно, затем устекинумаб 90 мг подкожно каждые 8 недель (до снятия ослепления); устекинумаб 90 мг подкожно каждые 12 недель, затем устекинумаб 90 мг подкожно каждые 8 недель; устекинумаб 90 мг подкожно каждые 8 недель, затем снова устекинумаб 90 мг подкожно каждые 8 недель (имитационная коррекция дозы). Пациенты, завершившие оценку эффективности и безопасности на 44 неделе, и которые, по мнению исследователя, могли бы получить пользу от продолжения лечения, имели возможность участвовать в продолженной фазе исследования. Продолженная фаза начиналась после того, как были завершены оценки эффективности и безопасности, необходимые для визита на 44 неделе, и продолжалась до 220 недели.

Протоколы исследования в каждом исследовательском центре были одобрены независимым этическим комитетом или экспертным советом. До включения в исследование все пациенты предоставили письменное информированное согласие.

Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой исследования индукционной терапии являлось достижение клинической ремиссии на неделе 8. Вторичные конечные точки исследования на неделе 8 включали клинический ответ и эндоскопическую ремиссию (что определялось как 0 или 1 балл по эндоскопической подшкале Мейо). Дополнительные конечные точки включали гистологическое заживление (что определялось как нейтрофильная инфильтрация менее 5% крипт, отсутствие деструкции крипт, эрозий, изъязвлений или грануляционной ткани), гистоэндоскопическое заживление слизистой оболочки (ГЭЗСО) (что определялось как сочетание эндоскопической ремиссии и гистологического заживления) [15], а также уровни С-реактивного белка (СРБ) и фекального кальпротектина (ФКП).

Первичной конечной точкой в исследовании поддерживающей терапии являлось достижение клинической ремиссии на неделе 44. Вторичные конечные точки включали удержание клинического ответа до недели 44, эндоскопическую ремиссию на неделе 44, клиническую ремиссию без применения ГКС на неделе 44. Дополнительные конечные точки исследования включали ГЭЗСО на неделе 44, а также уровни ФКП и СРБ на протяжении 44 недель.

Клиническая ремиссия, оцениваемая по значению подшкалы частоты стула 0 или 1 и по подшкале

ректального кровотечения 0, включая бесстероидную ремиссию, оценивалась в долгосрочной продолженной фазе исследования.

Оценка безопасности включала нежелательные явления (НЯ), серьезные нежелательные явления, инфекции, включая серьезные, по оценке исследователей, а также инфузионные реакции / реакции в области инъекций.

Иммуногенность

Антитела к устекинумабу оценивались путём чувствительного электрохемилюминесцентного анализа в соответствии с графиком визитов в рамках исследования.

Статистические методы

Анализ результатов исследования в подгруппе российских пациентов проводился ретроспективно. Исходные характеристики пациентов, включенных в анализ, представлены с применением методов описательной статистики. Сравнение конечных точек между каждой группой устекинумаба и группой плацебо проведено с использованием критерия Фишера. Для непрерывных конечных точек эффективности в случае отсутствия данных проводился перенос вперед последнего наблюдения в случае констатированной неудачи лечения, к которой относились: не предусмотренная смена терапии, применение неотложной помощи при клиническом обострении, формирование стомы или проведение колэктомии, прекращение приема исследуемого препарата из-за отсутствия эффективности или нежелательного явления. Для дихотомических конечных точек применялось исключение из анализа данных пациентов, не ответивших на лечение, в случае неэффективности лечения или отсутствия данных. Коррекция дозы в LTE не считалась неудачей терапии. Безопасность анализировалась в зависимости от периода наблюдения (индукция, неделя 0–44 поддерживающей фазы, неделя 0–156 поддерживающей фазы).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты

В исследование индукционной терапии в рамках программы UNIFI были включены 74 российских пациента: 22 получали устекинумаб в дозе 130 мг внутривенно, 26 пациентов — устекинумаб в дозе 6 мг/кг внутривенно и 26 пациентов — плацебо.

Среди участников исследования 89,2% пациентов ($n = 66$) были бионаивными, то есть без предшествующей биологической терапии в анамнезе: из них 18 пациентов были распределены в группу устекинумаба 130 мг, 25 — в группу устекинумаба в дозе 6 мг/кг и 23 пациента — в группу плацебо.

Таблица 1. Характеристика российских бионаивных пациентов, рандомизированных в исследование индукционной терапии
Table 1. Baseline characteristics of the Russian population of bionative patients who were randomized during the induction study

	Плацебо, в/в	Устекинумаб, в/в, 130 мг	Устекинумаб, в/в, 6 мг/кг	Комбинированно	Итого
Количество бионаивных пациентов, включённых в анализ (<i>n</i>)	23	18	25	43	66
Длительность ЯК, годы (СО)	4,62 (5,26)	4,92 (3,45)	4,71 (4,50)	4,80 (4,045)	4,74 (4,47)
Левосторонний ЯК, <i>n</i> (%)	20 (87,0%)	11 (61,1%)	19 (76,0%)	30 (69,8%)	50 (75,8%)
Тотальный ЯК, <i>n</i> (%)	3 (13,0%)	7 (38,9%)	6 (24,0%)	13 (30,2%)	16 (24,2%)
Среднетяжёлый ЯК, <i>n</i> (%)	22 (95,7%)	16 (88,9%)	21 (84,0%)	37 (86,0%)	59 (89,4%)
Тяжёлая ЯК, <i>n</i> (%)	1 (4,3%)	2 (11,1%)	4 (16,0%)	6 (14,0%)	7 (10,6%)
Среднее значение (СО)	8,3 (1,39)	8,7 (1,74)	9,0 (1,43)	8,9 (1,56)	8,7 (1,52)
СРБ (СО)	3,56 (5,04)	4,65 (4,66)	6,34 (10,15)	5,64 (8,29)	4,89 (7,31)
ФКП (СО)	2428,95 (4863,88)	2637,53 (3726,70)	2176,08 (3191,23)	2367,41 (3385,86)	2388,26 (3908,30)

СО — стандартное отклонение

Характеристика бионаивных российских пациентов, которые были рандомизированы в исследование индукционной терапии, приведены в таблице 1. На момент исходной оценки перед началом индукционной терапии средний возраст пациентов составил 38,9 лет, 59,1% пациентов были мужского пола, средняя длительность заболевания — 4,74 года. У большинства пациентов имелся левосторонний ЯК — 75,8%, средняя тяжесть заболевания (6–10 баллов по шкале Мейо) — у 89,4% пациентов, при этом среднее число баллов по шкале Мейо составляло 8,7, среднее значение СРБ — 4,89 мг/л, ФКП — 2388,26 мг/кг. В целом, характеристики пациентов и заболевания были сопоставимы между группами.

Результаты индукционного исследования

В группах пациентов, получавших устекинумаб в дозах 6 мг/кг и 130 мг внутривенно, клиническая ремиссия на неделе 8 наблюдалась у 24,0% и у 16,7% пациентов, соответственно, в группе плацебо эта конечная точка была достигнута у 17,4% пациентов (Рис. 1). Доля пациентов с клиническим ответом на неделе 8 составила 68,0%, 50,0% и 39,1% в группах устекинумаба — 6 мг/кг, 130 мг и плацебо, соответственно.

Эндоскопическая ремиссия на неделе 8 была достигнута у 48,0% в группе устекинумаба 6 мг/кг, у 33,3% пациентов — в группе устекинумаба 130 мг и у 21,7% пациентов — в группе плацебо.

Гистозондоскопическое заживление слизистой оболочки на 8 неделе наблюдалось у 27,8% пациентов в группе устекинумаба 130 мг, у 24,0% пациентов — в группе устекинумаба 6 мг/кг и у 21,7% пациентов — в группе плацебо.

В целом, доля пациентов, достигших клинической ремиссии, клинического ответа и эндоскопической ремиссии на неделе 8 исследования была численно выше в группе пациентов, получавших устекинумаб в дозе 6 мг/кг, чем в группе, получавших устекинумаб в дозе 130 мг и группе плацебо, но без достоверных отличий и сопоставима с результатами, полученными в глобальном исследовании UNIFI [13].

Результаты исследования поддерживающей терапии

Из 66 бионаивных российских пациентов, участвовавших в индукционном исследовании, 40 пациентов были повторно рандомизированы для дальнейшего

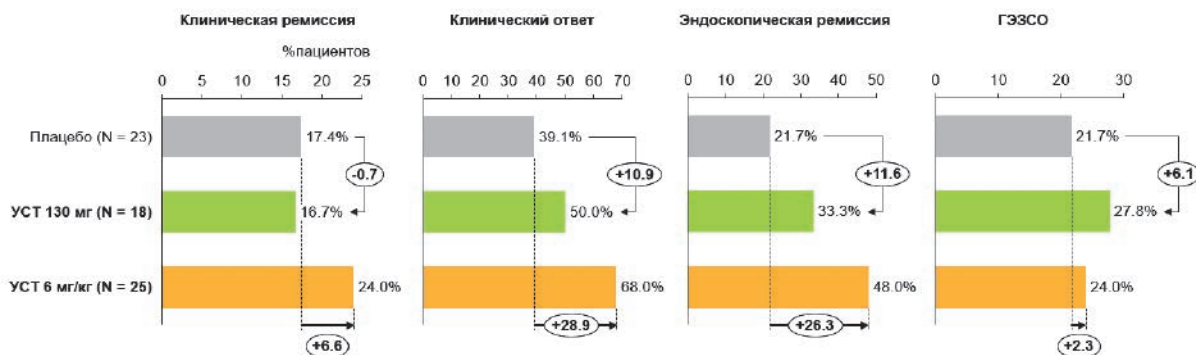


Рисунок 1. Параметры эффективности на неделе 8 исследования индукционной терапии у бионаивных пациентов с язвенным колитом

Figure 1. Effectiveness measures at week 8 of the induction study in bionative patients

участия в исследовании поддерживающей терапии: 13 пациентов — в группу устекинумаба 90 мг подкожно 1 раз в 12 недель, 12 пациентов — в группу устекинумаба 90 мг подкожно 1 раз в 8 недель и 15 пациентов — в группу плацебо.

На неделе 44 поддерживающей терапии доля пациентов с клинической ремиссией, получавших устекинумаб 1 раз в 8 недель была статистически значимо выше, чем в группе плацебо (75,0% против 33,3%, $p = 0,054$), у пациентов, получавших терапию в режиме 1 раз в 12 недель, клиническая ремиссия была достигнута в 46,2% случаев (Рис. 2).

Все пациенты, находившиеся в клинической ремиссии на 44 неделе поддерживающей терапии, не нуждались в терапии ГКС.

Клинический ответ наблюдался у пациентов, получавших поддерживающую терапию устекинумабом в режимах 1 раз в 12 недель, 1 раз в 8 недель и плацебо в 84,6%, 83,3% и 66,7% случаев, соответственно. Эндоскопическая ремиссия была достигнута у 75,0% пациентов в группе получавших устекинумаб 1 раз в 8 недель, что статистически значимо выше, чем 33,3% в группе плацебо ($p = 0,054$) (Рис. 2). Доля больных, достигших ГЭЗС, составила 75,0% в группе получавших устекинумаб 1 раз в 8 недель по сравнению с плацебо 26,7% ($p = 0,021$) и 46,2% в группе получавших терапию в режиме 1 раз в 12 недель.

В российской популяции доля бионаивных пациентов, у которых были достигнуты клиническая ремиссия, клинический ответ, эндоскопическая ремиссия и гистологическое заживление слизистой оболочки на неделе 44 поддерживающей терапии, были численно выше в группе пациентов, получавших устекинумаб 90 мг п/к 1 раз в 8 недель по сравнению с пациентами, получавшими устекинумаб 90 мг п/к каждые 12 недель и по сравнению с группой плацебо, что, в целом, также соответствовало результатам, полученным в глобальном исследовании UNIFI [13].

Динамика лабораторных маркеров воспаления

В исследовании индукционной фазы у пациентов, получавших терапию устекинумабом, происходило снижение медианы СРБ. На момент начала исследования поддерживающей терапии медиана СРБ составила 1,75 мг/л (межквартильный размах: 0,86; 2,62) у пациентов, получавших препарат раз в 12 недель, 0,68 мг/л (межквартильный размах: 0,34; 2,27) — у пациентов, получавших препарат раз в 8 недель, и 1,61 мг/л (межквартильный размах: 0,86; 2,75) — в группе плацебо. В фазу поддерживающей терапии медиана СРБ у пациентов, получавших устекинумаб подкожно, оставалась стабильной после снижения в фазу индукции (Рис. 3).

В исследовании индукционной фазы у пациентов, получавших терапию устекинумабом, происходило также снижение медианы ФКП. На момент начала поддерживающей фазы исследования медиана ФКП составила 187,5 мг/кг (межквартильный размах: 48,0; 828,5) у пациентов, получавших устекинумаб раз в 12 недель, 159,0 мг/кг (межквартильный размах: 46,0; 1393,0) у пациентов, получавших препарат раз в 8 недель, 180,0 мг/кг (межквартильный размах: 55,0; 496,0) в группе плацебо. На неделе 8 поддерживающей терапии значимых различий между группами выявлено не было, однако, к неделям 24 и 44 медиана ФКП была значимо ниже во всех группах устекинумаба по сравнению с группой плацебо ($p < 0,004$ — на неделе 24 и $p < 0,001$ — на неделе 44), в которой отмечалось повышение ФКП с течением времени, от недели 24 к неделе 44 (Рис. 4).

Безопасность

На протяжении индукционного исследования процент пациентов, у которых было отмечено, по крайней мере, 1 нежелательное явление в группе устекинумаба 130 мг, в группе устекинумаба 6 мг/кг и в группе плацебо составил 22,2%, 40,0% и 26,1%, соответственно. Серьезных нежелательных явлений

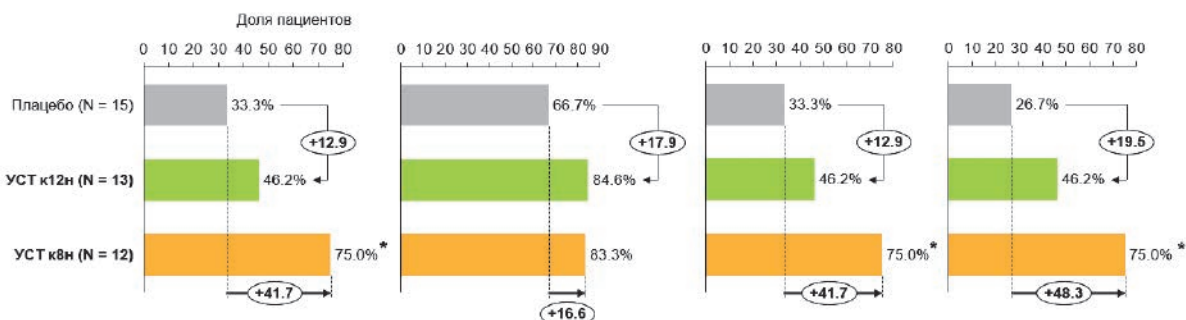


Рисунок 2. Параметры эффективности на неделе 44 исследования поддерживающей терапии у бионаивных пациентов с язвенным колитом

Figure 2. Effectiveness measures at week 44 of the maintenance study in bionave patients

* — сравнение результатов с плацебо имеет статистическую значимость

в группах устекинумаба не наблюдалось. В группе плацебо серьезные нежелательные явления отмечались у 4,3% пациентов. Доля участников с инфекциями в группах, получавших устекинумаб в дозе 130 мг и 6 мг/кг внутривенно, и в группе плацебо составила 5,6%, 8,0% и 4,3%, соответственно. 0 случаях серьезных инфекций, злокачественных новообразований и смертельных исходах не сообщалось.

Частота нежелательных явлений к окончанию недели 44 была сопоставима в группах устекинумаба и плацебо: 200,0, 164,9 и 173,1 явлений на 100 пациенто-лет в группах устекинумаба 1 раз в 12 недель, устекинумаба 1 раз в 8 недель и плацебо, соответственно. Частота серьезных нежелательных явлений, отмечавшихся у пациентов, получавших устекинумаб 1 раз в 12 недель, составила 0,0 явлений на 100

пациенто-лет, 5,3 у пациентов, получавших устекинумаб 1 раз в 8 недель, а в группе плацебо — 19,2.

Частота инфекций, включая серьезные инфекции, вплоть до окончания недели 44 была также сопоставима между группами устекинумаба и группой плацебо. Частота инфекций составила 0,0, 58,5 и 19,2 явлений на 100 пациенто-лет в группе устекинумаба 1 раз в 12 недель, в группе устекинумаба 1 раз в 8 недель и в группе плацебо, соответственно. В группе устекинумаба 1 раз в 8 недель частота серьезных инфекций составила 5,3 явлений на 100 пациенто-лет.

Частота случаев отмены терапии вследствие нежелательных явлений составила 0,0 на 100 пациенто-лет в группе устекинумаба 1 раз в 12 недель, 5,3 — в группе устекинумаба 1 раз в 8 недель и 19,2 — в группе плацебо.

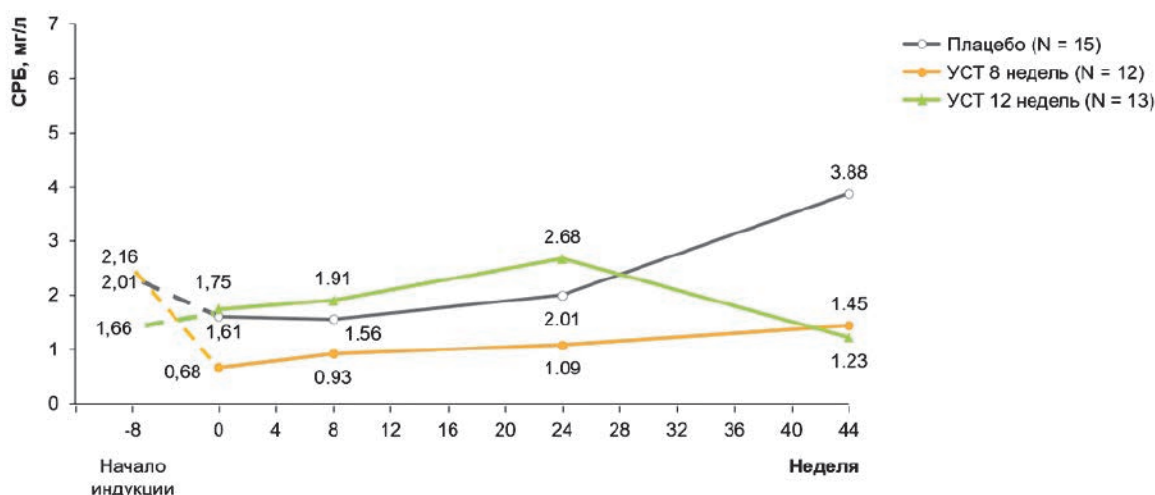


Рисунок 3. Динамика медианы СРБ на протяжении 44 недель у бионаивных пациентов

Figure 3. Changes of median CRP levels over time during the maintenance study in bionave patients through week 44

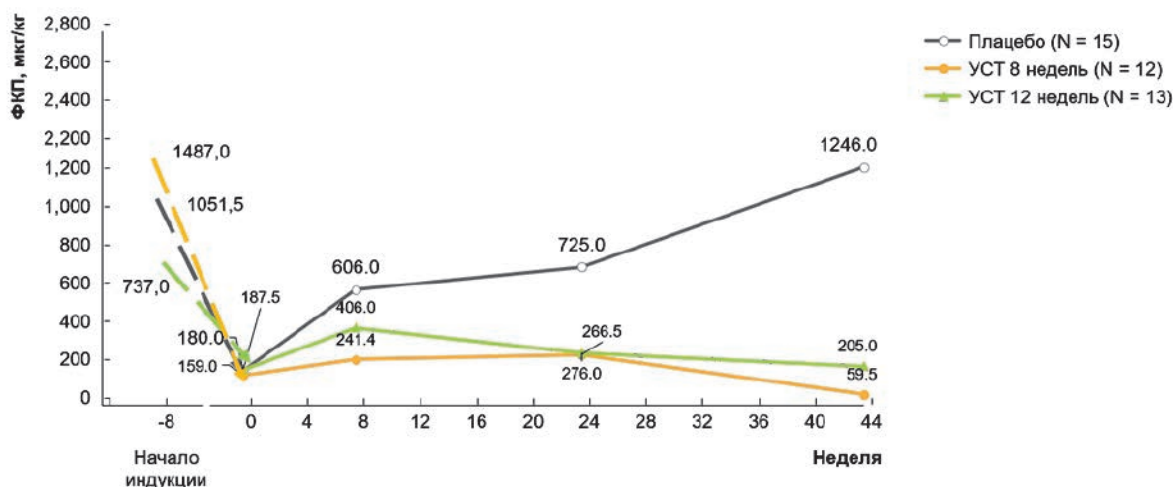


Рисунок 4. Динамика медианы ФКП у бионаивных пациентов с язвенным колитом к неделе 44 поддерживающей терапии

Figure 4. Changes of median faecal calprotectin levels over time during the maintenance study in bionave patients by treatment week 44

0 случаях серьезных инфекций (включая туберкулез), злокачественных новообразований и смертельных исходах не сообщалось.

Результаты долгосрочной продолженной фазы до 152 недели

34 рандомизированных бионаивных пациента из России были включены в долгосрочный период исследования, 11 из которых получали плацебо, 12 получали устекинумаб каждые 12 недель и 11 получали устекинумаб каждые 8 недель.

Клиническая ремиссия на неделе 152 отмечалась у 83,3% пациентов в группе устекинумаба 1 раз в 12 недель, у 81,8% — в группе устекинумаба 1 раз в 8 недель. Частота бесстероидной клинической ремиссии на неделе 152 соответствовала частоте клинической ремиссии.

Частота всех нежелательных явлений составила 142,00 в группе устекинумаба 1 раз в 12 недель, 125,35 — в группе устекинумаба 1 раз в 8 недель и 133,33 явлений на 100 пациенто-лет — в группе плацебо. Инфекции отмечались с частотой 23,67 и 46,11 на 100 пациенто-лет в группах, получавших препарат 1 раз в 12 недель и 1 раз в 8 недель, соответственно, и 40,74 явлений на 100 пациенто-лет — в группе плацебо.

Профиль безопасности устекинумаба соответствовал профилю безопасности, наблюдаемому с недели 0 по неделю 44, а также данным, полученным в российской популяции пациентов в течение одного года наблюдения, включая исследования индукции и поддерживающей терапии.

Иммуногенность

Среди пациентов, получавших устекинумаб, у большинства не были выявлены антитела к устекинумабу. Среди 50 пациентов, включенных в поддерживающее исследование, у 8,0% (4 пациента) были выявлены положительные антитела к устекинумабу до 44-й недели. Среди 36 бионаивных пациентов, получавших устекинумаб во время LTE, начиная с первого введения устекинумаба и до 156-й недели, антитела к устекинумабу были обнаружены у 4 пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам дополнительного анализа исследования UNIFI, проведенного в популяции российских пациентов, подтверждены эффективность и безопасность устекинумаба у бионаивных пациентов со среднетяжелым и тяжелым активным ЯК, наблюдаемые как во время индукции, так и во время фазы поддерживающей терапии. Различия по сравнению с плацебо были наиболее выраженными во время фазы

поддерживающей терапии. Бионаивные пациенты, достигшие ответа на индукционную терапию устекинумабом, повторно рандомизированные и перешедшие на терапию устекинумабом подкожно в режиме 90 мг 1 раз в 8 недель, достигали клинической и эндоскопической ремиссии после 44 недель периода поддерживающей терапии чаще, чем в группе плацебо и группе устекинумаба 1 раз в 12 недель.

Следует отметить, что пациенты, достигшие клинической ремиссии на неделе 44 и неделе 152 поддерживающей терапии устекинумабом, не получали ГКС, что подтверждает возможность применения устекинумаба с целью уменьшения зависимости пациентов от ГКС.

Большинство пациентов, получавших терапию устекинумабом, достигли эндоскопической ремиссии и гистозэндоскопического заживления слизистой оболочки.

В данном анализе продемонстрирована положительная динамика маркеров воспаления на фоне терапии устекинумабом. В индукционной фазе у пациентов, получавших устекинумаб внутривенно, наблюдалось снижение медианы СРБ и ФКП, в поддерживающей фазе медианы лабораторных маркеров воспаления после индукции сохранялись на достигнутом уровне. Устекинумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности у российских пациентов. Частота любых нежелательных явлений среди пациентов, получивших хотя бы одно введение устекинумаба во время индукционной фазы и в течение 156 недель наблюдения во время поддерживающей фазы, в целом, была сопоставима с группой плацебо. Злокачественных новообразований, активного туберкулеза и летальных исходов не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание ограниченный объем данных реальной клинической практики применения устекинумаба в ранних линиях терапии ЯК, следует подчеркнуть ценность результатов анализа для выбора биологической терапии.

Результаты терапии устекинумабом, полученные в популяции российских пациентов, соответствуют ранее опубликованным результатам глобальной программы UNIFI, подтверждают как краткосрочную, так и долгосрочную эффективность и безопасность устекинумаба и позволяют рассматривать устекинумаб в качестве оптимальной терапевтической опции для бионаивных пациентов с активным среднетяжелым и тяжелым язвенным колитом.

Благодарности. Помощь в подготовке рукописи выполнена группой MAG (Medical Adviser's Group, <http://>

mdwrt.com) в лице Якова Пахомова и Ирины Бодэ, а также ООО «Джонсон и Джонсон» в лице Надежды Белянской.

Acknowledgements. Assistance in the preparation of the manuscript was provided by the MAG group (Medical Adviser's Group, <http://mdwrt.com>) represented by Yakov Pakhomov and Irina Bode, and Johnson and Johnson, represented by Nadezhda E. Belianskaia

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Сбор и обработка материалов: Белоусова Е.А., Абдулхаков Р.А., Бакулин И.Г., Куляпин А.В., Ткачев А.В.
Статистическая обработка: Ёе Миао

Написание текста: Белоусова Е.А., Абдулхаков Р.А., Бакулин И.Г., Куляпин А.В., Ткачев А.В.

Редактирование: Белоусова Е.А., Абдулхаков Р.А., Бакулин И.Г., Куляпин А.В., Ткачев А.В., Коллин Марано, Ёе Миао

AUTHORS CONTRIBUTION

Collection and processing of materials: Elena A. Belousova, Rustem A. Abdulkhakov, Igor G. Bakulin, Andrey V. Kulyapin, Alexander V. Tkachev
Statistical Processing: Miao Ye

Text writing: Elena A. Belousova, Rustem A. Abdulkhakov, Igor G. Bakulin, Andrey V. Kulyapin, Alexander V. Tkachev

Editing: Elena A. Belousova, Rustem A. Abdulkhakov, Igor G. Bakulin, Andrey V. Kulyapin, Alexander V. Tkachev, Collin Marano, Ye Miao

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Белоусова Елена Александровна — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства Здравоохранения Московской области, руководитель отделения гастроэнтерологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, президент Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, г. Москва, Россия; ORCID: 0000-0003-4523-3337

Абдулхаков Рустам Аббасович — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; ORCID: 0000-0002-1509-6776

Бакулин Игорь Геннадьевич — д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии

им. Рысса, г. Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-6151-2021

Куляпин Андрей Владиславович — врач-колопроктолог, ГКУ МЗ РБ Республиканская клиническая больница №2, г. Уфа, Россия

Ткачев Александр Васильевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО Ростовский ГМУ Минздрава России, главный гастроэнтеролог Ростовской области, председатель Ассоциации гастроэнтерологов Дона, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0002-5554-7084

Коллин Марано — MD, PhD, старший директор по клиническому развитию, Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, USA

Ёе Миао — MD, клинический биостатистик, Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, USA

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Elena A. Belousova — MD, PhD, Professor, Senior Specialist-Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Moscow Region, Head of the Department of the Gastroenterology of the Federal University of Higher Education Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) named after M.F. Vladimirovsky, President of the Russian Society of the Study of Inflammatory Bowel Diseases, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0003-4523-3337

Rustem A. Abdulkhakov — MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; ORCID: 0000-0002-1509-6776
Igor G. Bakulin — Professor, MD, PhD, Dean of the Faculty of Medicine, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology named after A.I. Mechnikov of the North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-6151-2021

Andrey V. Kulyapin — coloproctologist, Republican clinical hospital, Ufa, Russia

Alexander V. Tkachev — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Rostov State Medical University, Chief Gastroenterologist of the Rostov Region, Chairman of the Association of Gastroenterologists of the Don, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0002-5554-7084

Colleen Marano — MD, PhD, Senior Director Clinical Development, Janssen Research & Development, USA

Ye Miao — MD, Clinical Biostatistician, Statistics and Decision Sciences Department, Janssen Research & Development, USA

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И. и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике

и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36

2. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16:2–17. doi: [10.1093/ECCO-JCC/JJAB178](https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJAB178)
3. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2017;389:1756–70. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2/ATTACHMENT/9A0BF95A-A14A-4DB0-BEF9-CA3D9F09AAF4/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2/ATTACHMENT/9A0BF95A-A14A-4DB0-BEF9-CA3D9F09AAF4/MMC1.PDF)
4. Князев О., Шкурко Т., Фадеева Н., и соавт. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. *Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология*. 2017;4–12. doi: [10.1002/IBD.21890](https://doi.org/10.1002/IBD.21890)
5. Ткачев А., Мкртчян Л., Никитина К., и соавт. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем. *Практическая Медицина*. 2012;3:17–22.
6. Князев О., Белоусова Е., Абдулганиева Д., и соавт. Реальная практика лекарственной терапии среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника в России, Республике Беларусь и Республике Казахстан. Промежуточные результаты исследования INTENT. *Альманах Клинической Медицины*. 2021;49:443–54.
7. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., и соавт. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):54–62. doi: [10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62)
8. Gisbert JP, Chaparro M. Primary failure to an anti-tnf agent in inflammatory bowel disease: Switch (to a second anti-tnf agent)

- or swap (for another mechanism of action)? *J Clin Med*. 2021;10. doi: [10.3390/jcm10225318](https://doi.org/10.3390/jcm10225318)
9. Thunberg J, Björkqvist O, Hedin CRH, et al. Ustekinumab treatment in ulcerative colitis: Real-world data from the Swedish inflammatory bowel disease quality register. *United European Gastroenterol J*. 2022;5:13. doi: [10.1002/UEG2.12275](https://doi.org/10.1002/UEG2.12275)
10. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2069–79. doi: [10.1056/NEJMOA033402](https://doi.org/10.1056/NEJMOA033402)
11. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*. 2003;278:1910–4. doi: [10.1074/JBC.M207577200](https://doi.org/10.1074/JBC.M207577200)
12. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 2011;3:535. doi: [10.4161/MABS.3.6.17815](https://doi.org/10.4161/MABS.3.6.17815)
13. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2019;381:1201–14. doi: [10.1056/NEJMOA1900750/SUPPL_FILE/NEJMOA1900750_DATA-SHARING.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA1900750/SUPPL_FILE/NEJMOA1900750_DATA-SHARING.PDF)
14. Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, et al. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis*. 2022;16:1222–34. doi: [10.1093/ECCO-JCC/JJAC030](https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJAC030)
15. Li K, Marano C, Zhang H, et al. Relationship Between Combined Histologic and Endoscopic Endpoints and Efficacy of Ustekinumab Treatment in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;159:2052–64. doi: [10.1053/J.GASTRO.2020.08.037](https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2020.08.037)

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abduganieva D.I., et al. Ulcerative colitis. Clinical guidelines. *Koloproktologia*. 2019;18(4):7–36. (in Russ.). doi: [10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36](https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36)
2. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16:2–17. doi: [10.1093/ECCO-JCC/JJAB178](https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJAB178)
3. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2017;389:1756–70. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2/ATTACHMENT/9A0BF95A-A14A-4DB0-BEF9-CA3D9F09AAF4/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2/ATTACHMENT/9A0BF95A-A14A-4DB0-BEF9-CA3D9F09AAF4/MMC1.PDF)
4. Knyazev O., Shkurko T., Fadeeva N., et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease. Yesterday Today Tomorrow. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;4–12. (In Russ.). doi: [10.1002/IBD.21890](https://doi.org/10.1002/IBD.21890)
5. Tkachev A., Mkrtychyan L., Nikitina K., et al. Inflammatory bowel disease: at the crossroads of problems. *Practical Medicine*. 2012;3:17–22. (In Russ.).
6. Knyazev O., Belousova E., Abduganieva D., et al. Real practice of drug therapy of moderate and severe forms of inflammatory bowel diseases in Russia, the Republic of Belarus and the Republic of Kazakhstan. Interim results of the INTENT study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49:443–54 (In Russ.).
7. Khalif I.L., Shapina M.V., Golovenko A.O., et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):54–62. (In Russ.). doi: [10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62)
8. Gisbert JP, Chaparro M. Primary failure to an anti-tnf agent in inflammatory bowel disease: Switch (to a second anti-tnf agent)

- or swap (for another mechanism of action)? *J Clin Med*. 2021;10. doi: [10.3390/jcm10225318](https://doi.org/10.3390/jcm10225318)
9. Thunberg J, Björkqvist O, Hedin CRH, et al. Ustekinumab treatment in ulcerative colitis: Real-world data from the Swedish inflammatory bowel disease quality register. *United European Gastroenterol J*. 2022;5:13. doi: [10.1002/UEG2.12275](https://doi.org/10.1002/UEG2.12275)
10. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2069–79. doi: [10.1056/NEJMOA033402](https://doi.org/10.1056/NEJMOA033402)
11. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*. 2003;278:1910–4. doi: [10.1074/JBC.M207577200](https://doi.org/10.1074/JBC.M207577200)
12. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 2011;3:535. doi: [10.4161/MABS.3.6.17815](https://doi.org/10.4161/MABS.3.6.17815)
13. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2019;381:1201–14. doi: [10.1056/NEJMOA1900750/SUPPL_FILE/NEJMOA1900750_DATA-SHARING.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA1900750/SUPPL_FILE/NEJMOA1900750_DATA-SHARING.PDF)
14. Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, et al. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis*. 2022;16:1222–34. doi: [10.1093/ECCO-JCC/JJAC030](https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJAC030)
15. Li K, Marano C, Zhang H, et al. Relationship Between Combined Histologic and Endoscopic Endpoints and Efficacy of Ustekinumab Treatment in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;159:2052–64. doi: [10.1053/J.GASTRO.2020.08.037](https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2020.08.037)