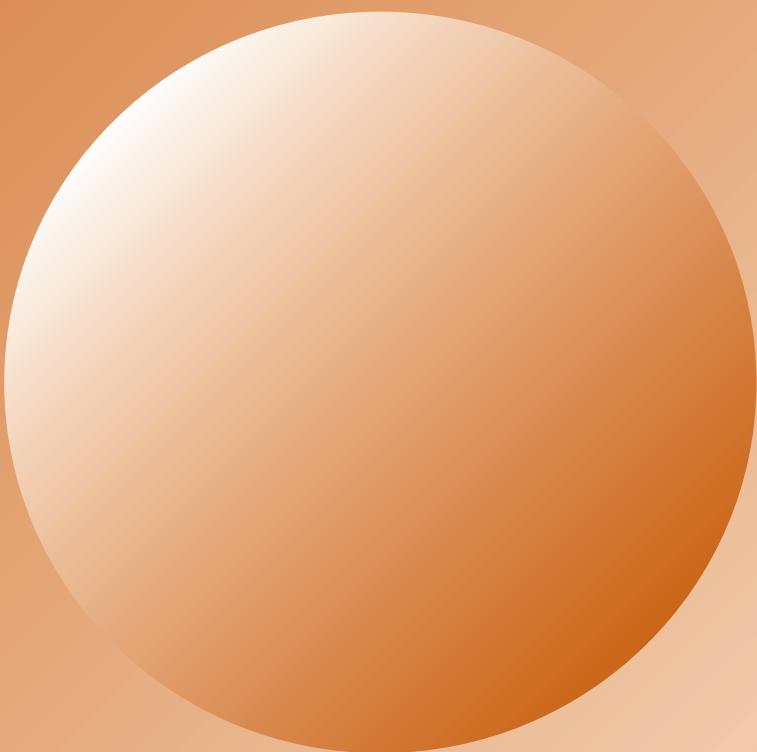


НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ



Проблемы смены терапии у пациентов
с 5q-ассоциированной спинальной
мышечной атрофией: обзор литературы
и предложения экспертов

ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ
ОБЗОРЫ • РЕФЕРАТЫ • НОВОСТИ

Проблемы смены терапии у пациентов с 5q-ассоциированной спинальной мышечной атрофией: обзор литературы и предложения экспертов

С.Н. Иллариошкин, С.А. Клюшников, Ю.А. Шпилюкова, Д.В. Влодавец, С.Б. Артемьева, О.А. Рыбакова, Л.М. Кузенкова, С.В. Михайлова, И.Б. Соснина, Д.И. Гукосьян, Е.С. Новикова, А.А. Смирнова, К.С. Невмержицкая, И.С. Клейменова, О.Ю. Германенко, Н.С. Смирнова

Появление эффективных болезнь-модифицирующих (патогенетических) препаратов существенно изменило прогноз пациентов с 5q-сцепленной спинальной мышечной атрофией (СМА). В этой связи проблемы смены терапии (допустимость, обоснование и т.д.) приобретают важное значение, учитывая ограниченность имеющихся данных о безопасности, эффективности и долгосрочных исходах. Целью настоящей работы явился анализ актуальных публикаций и данных реальной клинической практики, посвященных смене болезнь-модифицирующей терапии у пациентов с СМА, с формулированием экспертовых предложений по оптимизации клинического принятия решений. Проведен обзор доступных научных источников, рассматривающих переходы с нусинерсена на рисдиплам, с рисдиплама на нусинерсен, а также с рисдиплама или нусинерсена на онасемноген абепарвовек; обобщены результаты клинических исследований и наблюдений реальной практики с оценкой эффективности и профиля безопасности патогенетических препаратов для СМА после смены терапии. Обнаружено, что смена терапии в целом не сопровождалась ухудшением профиля безопасности и ассоциировалась со стабилизацией либо умеренным улучшением двигательных функций; наиболее часто описывался переход с нусинерсена на рисдиплам, тогда как данные о переходах с рисдиплама или нусинерсена на онасемноген абепарвовек, а также с рисдиплама на нусинерсен остаются ограниченными. Типичными основаниями для смены терапии являлись трудности интрапекального введения нусинерсена, субоптимальный клинический ответ, развитие нежелательных явлений, предпочтения пациентов и их законных представителей. В большинстве наблюдений переход на рисдиплам хорошо переносился и сопровождался определенным улучшением бульбарных и дыхательных функций; вместе с тем долгосрочные исходы такого перехода изучены недостаточно и требуют дальнейшего наблюдения. Эксперты подчеркивают необходимость четких медицинских обоснований для смены терапии, недопустимость ее по немедицинским причинам ("немедицинское переключение") и обязательность полной информированности пациентов, их родителей или законных представителей; решения о смене терапии должны приниматься с учетом соотношения риск-польза и действующих правовых норм. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения долгосрочной эффективности и безопасности подобных терапевтических подходов.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, смена терапии, нусинерсен, рисдиплам, онасемноген абепарвовек, безопасность, эффективность, экспертные рекомендации.

5q-ассоциированная спинальная мышечная атрофия (СМА) – тяжелое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими вялыми парезами и нейрогенной атрофией мышц вследствие дегенерации α -мотонейронов передних рогов спинного мозга [1]. Спинальная мышечная атрофия имеет широкий спектр клинических проявлений – от летальной врожденной (0-й тип) и тяжелой младенческой (1-й тип) форм заболевания до "промежуточной" формы (2-й тип) и более мягких поздних фенотипов с дебютом в детском/подростковом и взрослом возрасте (3-й и 4-й типы) [2, 3]. Скорость прогрессирования заболевания весьма вариабельна при разных типах СМА [4].

Терапевтические подходы к лечению СМА претерпели кардинальные изменения с появлением болезнь-модифицирующих препаратов (патогенетическая терапия), что ко-

ренным образом изменило прогноз для больных [5]. Данные методы лечения значительно улучшили показатели выживаемости и динамики двигательных функций, обеспечив результаты, которые ранее были недостижимы при использовании только поддерживающей терапии [5]. Исторически первым болезнь-модифицирующим препаратом для лечения СМА стал нусинерсен [6–8]. Этот антисмысловой олигонуклеотид, который вводят интрапекально, был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в мае 2017 г. [8]. Решение было принято на основе убедительных результатов, полученных в ходе международных клинических исследований ENDEAR и CHERISH [6–8]. Далее последовало одобрение онасемногена абепарвовека – препарата внутривенной генозаместительной терапии, которая первоначально получила условное разрешение EMA в мае 2020 г. и полное одобрение в мае 2022 г.

на основании данных клинических исследований START и STR1VE [9–12]. Сравнительно недавно, в марте 2021 г., был одобрен модификатор сплайсинга рисдиплам, препарат для перорального приема с системным действием (неинвазивная патогенетическая терапия), после того как были продемонстрированы его эффективность и благоприятный профиль безопасности в ходе международных клинических исследований FIREFISH и SUNFISH, в том числе с участием российских пациентов [13–15]. С появлением множества терапевтических вариантов **возможность перехода/перевода с одного метода лечения на другой (смена терапии)** стала важным фактором, который необходимо учитывать при лечении СМА.

Возможные сценарии перевода пациента с СМА с одного метода патогенетической терапии на другой предполагают следующие варианты:

- перевод пациента с терапии нусинерсеном на терапию рисдипламом;

- перевод пациента с терапии нусинерсеном на терапию препаратором онасемноген абепарвовек;
- перевод пациента с терапии рисдипламом на терапию препаратором онасемноген абепарвовек;
- перевод пациента с терапии рисдипламом на терапию нусинерсеном.

Показания к смене терапии включают субоптимальный клинический ответ; на практике такое решение нередко определяется удобством применения, трудностями введения и/или развитием нежелательных явлений [16–18]. Отдельно следует выделить технические ограничения интракальмального введения нусинерсена (тяжелый сколиоз, деформации позвоночника, состояние после корректирующего хирургического лечения), когда доступ к поясничному отделу позвоночника ограничен либо невозможен [16–18]. Вместе с тем, несмотря на растущую клиническую значимость смены терапии при СМА, реальные данные по-прежнему ограничены [19]. Понимание медицинских во-

Сергей Николаевич Иллариошкин – докт. мед. наук, профессор, акад. РАН, зам. директора по научной работе ФГБНУ “Российский центр неврологии и нейронаук”, директор Института мозга ФГБНУ “Российский центр неврологии и нейронаук”; зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО “Российский университет медицины” Минздрава России, Москва.

Сергей Анатольевич Ключников – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. 5-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ “Российский центр неврологии и нейронаук”, Москва.

Юлия Александровна Шпилюкова – канд. мед. наук, преподаватель Института медицинского образования и профессионального развития; ст. науч. сотр. 5-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ “Российский центр неврологии и нейронаук”, Москва.

Дмитрий Владимирович Влодавец – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России (Пироговский университет), Москва.

Светлана Брониславовна Артемьева – канд. мед. наук, зав. отделением детской психоневрологии № 2 Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России (Пироговский университет), Москва.

Ольга Александровна Рыбакова – канд. мед. наук, врач-невролог отделения детской психоневрологии № 2 Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России (Пироговский университет), Москва.

Людмила Михайловна Кузенкова – докт. мед. наук, профессор, рук. Центра детской психоневрологии ФГАУ “Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей” Минздрава России, Москва.

Светлана Витальевна Михайлова – докт. мед. наук, зав. отделением медицинской генетики Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России (Пироговский университет), Москва.

Ирина Брониславовна Соснина – гл. врач СПб ГБУЗ “Консультативно-диагностический центр для детей”, Санкт-Петербург.

Дмитрий Игоревич Гукосьян – врач-невролог, зав. психоневрологическим отделением ГБУЗ “Детская краевая клиническая больница” Минздрава Краснодарского края, Краснодар.

Екатерина Сергеевна Новикова – мл. науч. сотр. неврологического отделения, врач-невролог кабинета орфанных заболеваний консультативно-диагностического центра ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимириского”, Москва.

Александра Анатольевна Смирнова – канд. мед. наук, зав. психоневрологическим отделением № 2 ГБУЗ МО “Научно-исследовательский клинический институт детства” Минздрава МО, Москва.

Кристина Сергеевна Невмержицкая – канд. мед. наук, ассистент кафедры детской неврологии ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет” Минздрава России, Екатеринбург.

Ирина Станиславовна Клейменова – канд. мед. наук, зав. психоневрологическим отделением № 3 БУЗ Воронежской области “Воронежская областная детская клиническая больница № 1”.

Ольга Юрьевна Германенко – учредитель и директор Благотворительного фонда помощи больным со спинальной мышечной атрофией и другими нервно-мышечными заболеваниями “Семьи СМА”, Москва.

Наталья Сергеевна Смирнова – рук. юридической службы Благотворительного фонда помощи больным со спинальной мышечной атрофией и другими нервно-мышечными заболеваниями “Семьи СМА”; юрист Национальной ассоциации экспертов по редким заболеваниям; член Экспертного совета по редким (орфанным) заболеваниям Комитета Государственной Думы по охране здоровья, Москва.

Контактная информация: Иллариошкин Сергей Николаевич, society.parkinsonizm@gmail.com

просов, касающихся эффективности, безопасности и долгосрочных результатов перехода между препаратами для патогенетической терапии СМА, а также соответствующих юридических аспектов имеет важное значение для оптимизации помощи пациентам. С целью разработки предложений по данному вопросу нами был проведен анализ литературы, связанной с переводом пациентов с СМА с одного метода патогенетической терапии на другой.

Обзор литературы по вопросу смены терапии пациентам с СМА

В настоящее время количество опубликованной информации по данной проблеме весьма ограничено.

В систематическом обзоре A. Belančić et al. обобщены имеющиеся данные о смене болезнь-модифицирующей терапии при СМА; акцент сделан на клинической эффективности и практических последствиях для поддержки клинических решений в условиях быстрого развития систем оказания медицинской помощи пациентам с СМА в разных странах [20]. В этот систематический обзор включены исследования и отчеты о данных реальной клинической практики, описывающие пациентов с генетически подтвержденной СМА, которым была проведена смена болезнь-модифицирующего препарата [20]. По результатам проведенного систематического обзора сделан вывод, что смена терапии в основном сопровождалась сохранением исходного уровня моторных функций, по отдельным шкалам отмечались небольшие улучшения по ряду показателей, тогда как потребность в вентиляционной и нутритивной поддержке, как правило, оставалась неизменной [20]. При этом авторы подчеркивают ограниченность стандартизованных и долгосрочных данных [20].

Ряд исследований были посвящены переходу с нусинерсена на рисдиплам, среди причин которого отмечались субоптимальная либо утраченная эффективность, развитие нежелательных явлений, трудности интратекального введения, ожидание дополнительного клинического эффекта, соображения удобства применения и предпочтения пациента/родителей/лиц, осуществляющих уход [19, 21–23]. Показано, что переход с нусинерсена на рисдиплам у пациентов с СМА в целом сопровождался минимальными изменениями показателей моторной функции. Исследования, в которых оценивались показатели шкал CHOP-INTEND, HFMSE, RULM, MFM-32 и GRO, продемонстрировали только незначительные (в основном статистически незначимые) изменения показателей оценки в течение 6–24 мес [19, 21–23]. Результаты оценки функций дыхания варьировали – переход на рисдиплам в ряде наблюдений был ассоциирован с повышением пиковой скорости кашля (+80,09 л/мин) и объема форсированного выдоха (+0,24 л) через 24 мес, однако в некоторых случаях увеличивалась потребность в неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ) [19, 21–23]. В ограниченном числе наблюдений фиксировали улучшение статуса питания – 2 пациента

перешли на частичное/полное пероральное питание после смены терапии на рисдиплам.

В работе A. Belančić et al. изучались эффективность и профиль безопасности рисдиплама в когорте детей и взрослых с СМА, перешедших с нусинерсена на рисдиплам, в условиях реальной клинической практики [19]. Был проведен ретроспективный и анонимный сбор демографических и клинических данных хорватских пациентов с СМА, перешедших с нусинерсена на рисдиплам, при этом информация была получена из базы данных и документации Хорватского фонда медицинского страхования [19]. Всего в исследование вошло 17 пациентов (58,9% женщин), средний возраст составил 12,75 (3,0–44,5) года. За 1 год наблюдения после перехода с нусинерсена на рисдиплам у пациентов отмечалось увеличение суммы баллов при оценке двигательных функций – при СМА 1-го типа (+1,0 балл по шкале CHOP INTEND; $p = 0,067$), у детей с СМА 3-го типа (+0,7 балла по шкале HFMSE; $p = 0,897$) и у взрослых с СМА 3-го типа (+0,8 балла по шкале RHS; $p = 0,463$), что свидетельствовало о функциональной стабильности [19]. Не было зафиксировано случаев ухудшения дыхательной функции, проблем с питанием или летальных исходов, не выявлено также новых угроз безопасности [19]. В ретроспективном исследовании, проведенном C.E. Bekircan-Kurt et al., после перехода с нусинерсена на рисдиплам авторы оценивали моторные, легочные и бульбарные функции до начала терапии и через 2 года после приема как нусинерсена, так и рисдиплама у 44 пациентов (11 – с СМА 1-го типа, 25 – со 2-м типом и 8 – с 3-м типом заболевания) [23]. Было показано, что после начала терапии нусинерсено у пациентов наблюдалось улучшение моторной функции, особенно заметное на 1-м году, после переключения на рисдиплам моторные функции оставались в целом стабильными [23]. В обеих группах у некоторых пациентов возникла необходимость в ночной НИВЛ, при этом пиковый объем выдоха при кашле значительно улучшился именно в группе рисдиплама [23]. У некоторых пациентов отмечалось улучшение бульбарных функций: 1 пациент из группы нусинерсена смог частично принимать пищу через рот, а в группе рисдиплама 2 пациента достигли частичного перорального питания, а 2 – полного [23]. Таким образом, в данном исследовании показано, что при переходе с нусинерсена на рисдиплам отмечается улучшение бульбарных и дыхательных функций [23].

Смена терапии при СМА исследовалась как в реальной клинической практике, так и в крупных международных клинических исследованиях. Последние включали гетерогенные по возрасту и тяжести когорты, в том числе с выраженным двигательными нарушениями на момент включения, что повышает внешнюю валидность и возможность экстраполирования результатов на реальную клиническую популяцию пациентов с СМА [22]. Примером является международное открытое клиническое исследование JEWELFISH (NCT03032172), в котором изучались

безопасность, переносимость, фармакокинетика и взаимосвязь между фармакокинетикой и фармакодинамикой рисдиплама у 174 пациентов с подтвержденным диагнозом 5q-ассоциированной СМА, переведенных на неинвазивную патогенетическую терапию рисдипламом и ранее получавших лечение нусинерсеном ($n = 76$), онасемногеном абепарвовеком ($n = 14$) олесоксимом ($n = 71$) или участвовавших в исследовании MOONFISH (NCT02240355) и в его рамках получавших лечение модификатором сплайсинга RG7800 ($n = 13$) [22]. Наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) было повышение температуры тела выше нормальных значений (42 пациента, 24%), а наиболее частым серьезным НЯ (СНЯ) была пневмония (5 пациентов, 3%). Частота НЯ и СНЯ снизилась более чем на 50% с 1-го по 2-й год лечения, при этом не было зарегистрировано никаких связанных с рисдипламом НЯ, которые привели бы к прекращению лечения [22]. Отмечено, что на фоне приема рисдиплама наблюдалось увеличение уровня белка выживаемости моторных нейронов в крови, которое сохранялось в течение 24 мес лечения независимо от предыдущего применявшегося препарата, а промежуточные поисковые показатели эффективности продемонстрировали общую стабилизацию двигательной функции (средней общей суммы баллов по шкалам MFM-32, RULM и HFMSE) у пациентов, которые перешли на рисдиплам. При этом профиль безопасности рисдиплама в исследовании JEWELFISH соответствовал результатам предыдущих клинических исследований рисдиплама у пациентов, ранее не получавших лечения [22]. Результаты исследования JEWELFISH указывают на благоприятный профиль безопасности у пациентов с СМА при переходе на неинвазивную патогенетическую терапию рисдипламом [22].

Анализ литературы указывает на то, что переход с нусинерсеном на рисдиплам у пациентов с СМА в целом безопасен [19–24]. В исследовании Y. Yan et al. с участием 15 детей (8 мальчиков и 7 девочек), перешедших на рисдиплам в течение 90-дневного периода выведения нусинерсена (медиана количества ранее полученных доз нусинерсена составила 8 (6–17), а медиана возраста при первом лечении рисдипламом – 4,3 (1,9–11,2) года), НЯ наблюдались у 4 пациентов (27%) в виде повышения температуры тела, пневмонии, рвоты и появления сыпи, при этом не было выявлено НЯ, непосредственно ассоциированных с переходом на терапию рисдипламом [24]. Таким образом, переход на рисдиплам в течение 90 дней после введения последней дозы нусинерсена был хорошо переносим, без каких-либо признаков и угроз безопасности для пациентов с СМА [24]. После перехода на новый препарат следует уделять внимание желудочно-кишечным симптомам и кожным реакциям, которые чаще встречаются при применении рисдиплама, чем нусинерсена, однако, по данным исследований и наблюдений реальной клинической практики, рисдиплам обычно характеризуется благоприятным профилем безопасности [24, 25].

Переход с нусинерсена или рисдиплама на онасемноген абепарвовек в целом также не сопряжен с какими-либо серьезными проблемами безопасности, однако имеющиеся данные ограничены, в том числе по возрастным показателям пациентов [21, 26]. В 1 случае перехода пациента с СМА 1-го типа с рисдиплама на онасемноген абепарвовек было отмечено повышение уровня печеночных трансаминаз и тромбоцитопения, которые нивелировались в течение 3 мес при лечении преднизолоном, при этом долгосрочных осложнений не наблюдалось [26]. Частые побочные эффекты после перехода на другой препарат, такие как лихорадка и рвота, соответствовали известным побочным эффектам препарата онасемноген абепарвовек и были временными [26]. Что касается перехода с нусинерсена на онасемноген абепарвовек, исследования реальной клинической практики показывают наличие НЯ, включая повышение температуры тела, диарею и рвоту, которые соответствуют известным данным для препарата онасемноген абепарвовек [27]. Кроме того, в исследовании I. Bitetti et al. у ряда пациентов наблюдалась гепатотоксичность с кратковременными симптомами, но они нивелировались в течение 3 мес, в то время как тромбоцитопения и кардиальные побочные эффекты встречались редко [27]. В указанном исследовании оценивались клиническая эффективность и переносимость генозаместительной терапии с использованием онасемногена абепарвовека в течение 3 мес у 9 пациентов с СМА 1-го типа в возрасте от 1,7 до 48 мес, из которых 7 пациентов получали стабильную дозу нусинерсена (т.е. получили все 4 нагрузочные дозы нусинерсена до введения препарата онасемноген абепарвовек) [27]. Показано, что у 7 пациентов, получавших стабильную дозу нусинерсена, медиана исходного балла по CHOP-INTEND значительно увеличилась во время лечения нусинерсеном ($p = 0,018$), а также через 3 мес после перехода на онасемноген абепарвовек ($p = 0,0467$) [27]. При этом 2 пациента плохо реагировали на нусинерсен, но у них отмечалось наибольшее увеличение количества баллов по сравнению с исходным по шкале CHOP-INTEND через 1 и 3 мес после применения препарата онасемноген абепарвовек [27]. Отмечено, что неизвестных НЯ не наблюдалось, однако у 1 пациента через 1 нед после введения онасемногена абепарвовека развилась умеренная/тяжелая тромбоцитопения, которая купировалась после лечения [27]. Полученные данные указывают на возможность изменения динамики состояния по шкале CHOP-INTEND у пациентов, плохо реагирующих на нусинерсен, после перехода на терапию онасемногеном абепарвовеком; авторы отмечают, что возраст пациента на момент начала лечения может влиять на реакцию на препарат онасемноген абепарвовек [27].

Еще одна работа представляет собой ретроспективное одноцентровое исследование, в котором оценивали моторные функции и профиль безопасности у 40 детей с СМА (средний возраст 18 (5–107) мес; средняя масса тела 10,2 (6,0–13,8) кг; 60% девочек), получавших онасемноген абе-

парвовек после первоначальной терапии нусинерсеном ($n=38$) или рисдипламом ($n=2$) [28]. Было показано, что через 6 мес после введения онасемногена абепарвовека медиана суммы баллов по шкале CHOP-INTEND увеличилась с 27 (диапазон 18–55) до 37 (диапазон 20–61), а по шкале HFMSE – с 30 (диапазон 18–56) до 36 (диапазон 26–63) ($p < 0,0001$), также отмечалось клинически значимое улучшение у 67,5% пациентов через 1 мес и у 95,0% через 6 мес [28]. Все пациенты испытывали преходящую лихорадку, рвоту, и у всех был повышенный уровень печеночных ферментов, тромбоцитопения наблюдалась у 32,5%, при этом не было зарегистрировано ни одного случая тромботической микроangiопатии или полиорганной недостаточности [28]. Эти результаты указывают, что переход на онасемноген абепарвовек после предшествующей терапии нусинерсеном/рисдипламом дает клинически значимое улучшение моторики (более скромное по сравнению с результатами, полученными при лечении препаратом онасемноген абепарвовек у младенцев) и приемлемый профиль безопасности [28]. Можно отметить, что смена терапии при СМА в целом представляется безопасной, но для подтверждения долгосрочных рисков необходимы дополнительные исследования, в частности с более длительным периодом наблюдения в условиях реальной клинической практики.

Благодаря пероральному приему препарата пациенты с СМА часто предпочитают рисдиплам интрапекальным введением нусинерсена [29, 30]. Пероральный прием особенно ценен для тех пациентов, которые имеют проблемы с передвижением или для кого проведение лумбальных пункций затруднено [29, 30]. Это также снижает логистические проблемы и косвенные затраты, с которыми сталкиваются лица, осуществляющие уход (необходимость частых посещений врача и т.д.). Благодаря более плавному включению лечения в повседневную жизнь пациенты могут более активно участвовать в таких видах деятельности, как работа, путешествия и образование, тем самым улучшая общее качество жизни [29, 30]. Кроме того, психологический эффект от отсутствия стресса, связанного с повторными и нередко тяжело переносимыми лумбальными пунктациями, сам по себе способствует улучшению самочувствия [29, 30].

В продольном исследовании M. Gavrilaki et al. оценивались эффективность и безопасность неинвазивной патогенетической терапии рисдипламом у 14 взрослых пациентов с СМА (возраст 18–57 лет, 93% не получали ранее лечения) в течение 28,5 мес (диапазон 6–30 мес) [29]. Результаты показали статистически значимое улучшение ($p \leq 0,05$) по шкалам HFMSE (средняя разница 1,5 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,49–2,42)), RULM (средняя разница 1,6 (95% ДИ 0,54–2,73)), MFM-32 (средняя разница 2,7 (95% ДИ 1,52–3,93)), шкале Medical Research Council для верхних (средняя разница 3 (95% ДИ 0,8–5,2)) и нижних (средняя разница 1,7 (95% ДИ 0,1–3,3)) конечностей; при этом 82% пациентов достигли клинически значимого улучшения по крайней мере по одной шкале [29]. В целом, клинически

значимое улучшение наступало раньше у пациентов с СМА 3-го типа, а дыхательная функция оставалась стабильной с течением времени [29]. Большинство пациентов (57%) не сообщали о каких-либо НЯ, и никто из пациентов не прекратил лечение, что указывает на высокий уровень приверженности [29]. Таким образом, лечение рисдипламом в течение 30 мес привело к общему клинически значимому улучшению у большинства взрослых пациентов с СМА 2-го и 3-го типов, а амбулаторное введение препарата и общее ведение пациентов оказались осуществимыми и безопасными [29]. Исследование серии случаев, в котором оценивалось восприятие пациентов после перехода с нусинерсена на рисдиплам, показало, что большинство пациентов удовлетворены результатами перехода, причем основным фактором удовлетворенности является способ введения препарата [31]. В данном кросс-секционном наблюдательном исследовании с использованием качественных и количественных данных, собранных с помощью анкеты и анализа медицинских карт, была проведена оценка восприятия и опыта 8 взрослых пациентов с СМА и родителей 6 детей с СМА, которые ранее получали нусинерсен и перешли на рисдиплам [31]. Результаты исследования показали, что респонденты отметили улучшение физических функций при применении каждого из препаратов, при этом сообщалось о более низкой удовлетворенности методом введения нусинерсена интрапекально по сравнению с рисдипламом, вводимым перорально; ни один из респондентов не сообщил о негативном общем впечатлении от любого из препаратов [31]. Большинство респондентов (78,6%) сообщили, что, по их мнению, переход с нусинерсена на рисдиплам был правильным решением [30].

Пациенты с нарушением глотания сталкиваются с особыми трудностями при приеме пероральных препаратов, включая риск аспирации [32, 33]. Для пациентов, которые не могут принимать лекарства перорально из-за трудностей с питанием, часто используются альтернативные методы, такие как введение препаратов через зонд для кормления [32, 33]. Исследования показали, что многие пероральные препараты, включая рисдиплам, можно безопасно вводить через зонд при правильной подготовке [32, 33]. Этот метод позволяет пациентам с тяжелыми нарушениями глотания получать пользу от терапии, изменяющей течение заболевания, без усугубления проблем, связанных с дисфагией [32, 33]. В целом, пероральная форма рисдиплама способствует длительному лечению, облегчая соблюдение режима терапии, что имеет решающее значение для такого хронического заболевания, как СМА.

Публикаций, специально оценивающих клинические исходы при переключении терапии с рисдиплама на нусинерсен, крайне мало. В многоцентровом наблюдении взрослых пациентов во Франции зарегистрировано 12 случаев смены терапии, из них один – переход с рисдиплама на нусинерсен, большинство же остальных переходов шло в обратном направлении, преимущественно из-за сложно-

стей интракраниального введения нусинерсена [34]. В ретроспективном анализе страховых заявок США (86 пациентов, получавших терапию рисдипламом) 42 индивидуума ранее получали нусинерсен, 9 из них затем вернулись к использованию нусинерсена по данным последующего наблюдения; это документирует сам факт обратного перехода в реальной практике, хотя и без детальной оценки клинических исходов [35]. Экспертная панель клиницистов США отмечала единичные возвраты к нусинерсену на фоне субъективного ухудшения самочувствия, утомляемости и/или ощущения утраты моторных функций во время терапии рисдипламом [36]. В настоящее время проводится рандомизированное клиническое исследование ASCEND (NCT05067790), в котором изучается применение высоких доз нусинерсена у пациентов с поздним началом СМА, ранее получавших рисдиплам. Результаты исследования должны прояснить клиническую целесообразность подобной смены терапии [37].

Таким образом, проведенный анализ литературы по смене патогенетической терапии при СМА (преимущественно переход с нусинерсена на рисдиплам) свидетельствует о благоприятном профиле безопасности и преимущественной стабилизации клинического состояния; в отдельных исследованиях отмечен небольшой прирост объективных показателей клинического эффекта. Наиболее частые основания для смены терапии – субоптимальный/утраченный клинический ответ, НЯ и технические трудности интракраниального введения препарата. Практически во всех публикациях отмечена необходимость длительного клинического наблюдения пациентов после смены терапии.

Отмечаются также **немедицинские факторы**, которые могут повлиять на решение специалиста о переводе пациента на другую терапию. Такое решение, например, может быть обусловлено экономическими причинами либо устойчивыми предпочтениями пациента/родителя/законного представителя, что при наличии потенциальных рисков может быть чревато ухудшением функционального состояния пациента с СМА. С позиций экспертов, переключение пациентов, страдающих СМА, с одного вида патогенетической терапии на другой по причинам немедицинского характера, т.е. при отсутствии медицинских показаний (немедицинское переключение), – это смена пациенту лекарственной терапии с устойчивым клиническим эффектом, соответствующей целям лечения согласно клиническим рекомендациям (в рамках различных международных непатентованных названий лекарственных средств), на другую лекарственную терапию по причинам, не связанным с возникновением клинической неэффективности, невозможностью или трудностями введения препарата либо развитием НЯ, которые могут привести к отмене или замене препарата. С юридической точки зрения важно, чтобы перевод пациента с одной терапии на другую по причинам немедицинского характера соответствовал нормативным актам, таким как Федеральный закон от 12 апреля 2010 г.

№ 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств” и Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”. Пациенты с СМА должны быть полностью информированы о причинах и последствиях перевода на другую терапию, методах лечения, связанных рисках и возможных последствиях. Врачи обязаны предоставлять полную и точную информацию, чтобы пациенты могли принимать мотивированные решения о своем лечении (Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ, ст. 19, ст. 22). Необходимо обеспечивать получение добровольного информированного согласия пациента/родителей/законных представителей на изменение терапии.

С учетом изложенного, смена терапии у пациентов с СМА должна осуществляться по медицинским показаниям; немедицинское “переключение” метода патогенетической терапии допустимо лишь при наличии четких правовых оснований и при строгом соблюдении организационно-этических требований [38, 39]. Пациенты с СМА должны быть полностью информированы о причинах и возможных рисках смены терапии, а также обеспечены систематической поддержкой медицинских специалистов на всех этапах ее проведения. Такой подход, по мнению экспертов, способствует минимизации риска неблагоприятных последствий для здоровья пациентов с СМА и повышению качества оказываемой медицинской помощи. Проведенный обзор литературы и законодательных актов в отношении подхода к оказанию медицинской помощи позволяет экспертам сформулировать ряд предложений по вопросу смены терапии пациентам с СМА.

Предложения экспертов

1. Смена болезнь-модифицирующей терапии у пациентов с СМА должна проводиться при наличии медицинских показаний, на основе оценки соотношения ожидаемой пользы и риска для пациента и при соблюдении действующих правовых норм. Это снижает риск ятрогенного ухудшения, соответствует принципам доказательной медицины и правового регулирования медицинской помощи.

2. Обоснование смены терапии необходимо полно и прозрачно отражать в медицинской документации (показания, цели, рассматривавшиеся альтернативы, оценка соотношения риск–польза, план клинического мониторинга). Такой подход обеспечивает прослеживаемость клинических решений, преемственность ведения пациента, возможность проведения аудита и правовую защиту пациента и медицинской организации.

3. Немедицинская смена терапии не рекомендуется; если она инициируется по организационным/экономическим причинам, решение допускается лишь при наличии четких правовых оснований, при этом недопустимо ухудшение качества и доступности медицинской помощи. Подобный подход предотвращает необоснованную смену эффективного лечения и связанные с этим клинические риски,

соответствует стандартам персонализированной терапии и этическим принципам оказания медицинской помощи.

4. Пациент/родители/законные представители должны быть надлежащим образом информированы о причинах смены терапии, альтернативных вариантах, ожидаемой эффективности и рисках; требуется получение добровольного информированного согласия и обеспечение систематической мультидисциплинарной поддержки на всех этапах. Это реализует принцип автономии пациента, повышает приверженность терапии и ее безопасность.

5. При смене терапии следует учитывать фармакокинетические периоды "отмывки" и избегать небезопасного перекрытия действия препаратов для патогенетической терапии СМА. Необходимо заранее определять план лабораторного и клинического мониторинга на переходный период, что минимизирует риски возможных лекарственных взаимодействий и диагностическую "интерференцию" при оценке эффективности и безопасности новой терапии.

Список литературы

1. CureSMA.org. The voice of the patient report for spinal muscular atrophy. Available from: <http://www.curesma.org/documents/advocacy-documents/sma-voice-of-the-patient.pdf> Accessed 2025 Oct 31.
2. Chen TH. New and developing therapies in spinal muscular atrophy: from genotype to phenotype to treatment and where do we stand? International Journal of Molecular Sciences 2020 May;21(9):3297.
3. Talbot K, Tizzano EF. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. Gene Therapy 2017 Sep;24(9):529-33.
4. Tizzano EF, Finkel RS. Spinal muscular atrophy: a changing phenotype beyond the clinical trials. Neuromuscular Disorders 2017 Oct;27(10):883-9.
5. Farrar MA, Carey KA, Paguinto SG, Kasparian NA, De Abreu Lourenço RI. "The whole game is changing and you've got hope": Australian perspectives on treatment decision making in spinal muscular atrophy. The Patient 2020 Aug;13(4):389-400.
6. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. The New England Journal of Medicine 2017 Nov;377(18):1723-32.
7. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS; CHERISH Study Group. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. The New England Journal of Medicine 2018 Feb;378(7):625-35.
8. European Medicines Agency (EMA). Spinraza. Product information. First published: 21/06/2017. Last updated: 27/02/2025. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza> Accessed 2025 Oct 31.
9. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, Lowes L, Alfano L, Berry K, Church K, Kissel JT, Naganathan S, L'italien J, Sproule DM, Wells C, Cardenas JA, Heitzer MD, Kaspar A, Corcoran S, Braun L, Likhite S, Miranda C, Meyer K, Foust KD, Burghes AHM, Kaspar BK. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. The New England Journal of Medicine 2017 Nov;377(18):1713-22.
10. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, Iannaccone ST, Kuntz NL, Peña LDM, Shieh PB, Smith EC, Kwon JM, Zaidman CM, Schultz M, Feltner DE, Tauscher-Wisniewski S, Ouyang H, Chand DH, Sproule DM, Macek TA, Mendell JR. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. The Lancet. Neurology 2021 Apr;20(4):284-93.
11. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, Corti S, Daron A, Deconinck N, Servais L, Straub V, Ouyang H, Chand D, Tauscher-Wisniewski S, Mendonca N, Lavrov A; STR1VE-EU study group. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. The Lancet. Neurology 2021;20(10):832-41.
12. European Medicines Agency (EMA). Zolgensma. Product information. First published: 27/05/2020. Last updated: 28/08/2025. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma> Accessed 2025 Oct 31.
13. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rose K, Xiong H, Zanotelli E, Baranello G, Bruno C, Vlodavets D, Wang Y, El-Khairi M, Gerber M, Gorni K, Khwaja O, Kletzl H, Scalco RS, Fontoura P, Servais L; FIREFISH Working Group. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. The New England Journal of Medicine 2021 Jul;385(5):427-35.
14. Mercuri E, Deconinck N, Mazzzone ES, Nascimento A, Oskouli M, Saito K, Vuillerot C, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, Goemans N, Kirschner J, Kostera-Pruszczyk A, Servais L, Gerber M, Gorni K, Khwaja O, Kletzl H, Scalco RS, Staunton H, Yeung WY, Martin C, Fontoura P, Day JW; SUNFISH Study Group. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet. Neurology 2022 Jan;21(1):42-52.
15. European Medicines Agency (EMA). Evrysdi. Product information. First published: 04/05/2021. Last updated: 29/09/2025. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrysdi> Accessed 2025 Oct 31.
16. Johannsen J, Weiss D, Schlenker F, Groth M, Denecke J. Intrathecal administration of nusinersen in pediatric SMA patients with and without spine deformities: experiences and challenges over 3 years in a single center. Neuropediatrics 2021 Jun;52(3):179-85.
17. Stolte B, Totzeck A, Kizina K, Bolz S, Pietruck L, Mönnighoff C, Guberina N, Oldenburg D, Forsting M, Kleinschmitz C, Hagenacker T. Feasibility and safety of intrathecal treatment with nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy. Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2018 Oct;11:1756286418803246.
18. Agosto C, Benedetti F, Salamon E, Mercante A, Papa S, Giacomelli L, Santini A, Benini F. How children and caregivers viewed the change from nusinersen to risdiplam for treating spinal muscular atrophy. Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992) 2023 Feb;112(2):311-12.
19. Belančić A, Strbač T, Kučan Štiglić M, Vitežić D. Switching from nusinersen to risdiplam: a Croatian real-world experience on effectiveness and safety. Journal of Personalized Medicine 2024 Feb;14(3):244.
20. Belančić A, Gkrinia EMM, Eustaquio P, Faour AK, Vitežić D. Switching disease-modifying therapies in patients with spinal muscular atrophy: a systematic review on effectiveness outcomes. British Journal of Clinical Pharmacology 2025 Jun 19. doi: 10.1002/bcp.70145. Online ahead of print.
21. Pane M, Berti B, Capasso A, Coratti G, Varone A, D'Amico A, Messina S, Masson R, Sansone VA, Donati MA, Agosto C, Bruno C, Ricci F, Pini A, Gagliardi D, Filostro M, Corti S, Leone D, Palermo C, Onesimo R, De Sanctis R, Ricci M, Bitetti I, Sframeli M, Dosi C, Albamonte E, Ticci C, Brolatti N, Bertini E, Finkel R, Mercuri E; ITASMAc group. Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: predictors of efficacy and safety in naïve patients with spinal muscular atrophy and following switch from other therapies. EClinicalMedicine 2023 May;59:101997.
22. Chiriboga CA, Bruno C, Duong T, Fischer D, Mercuri E, Kirschner J, Kostera-Pruszczyk A, Jaber B, Gorni K, Kletzl H, Carruthers I, Martin C, Scalco RS, Fontoura P, Muntoni F, JEWELFISH Study Group. JEWELFISH: 24-month results from an open-label study in non-treatment-naïve patients with SMA receiving treatment with risdiplam. Journal of Neurology 2024 Aug;271(8):4871-84.

23. Bekircan-Kurt CE, Subramanian S, Chagat S, Mackenzie SJ, Iammarino M, Reash N, Richardson C, Tsao CY, Noritz G, Gushue C, Kotha K, Paul G, Shell R, Alfano LN, Lowes LP, Connolly AM, Waldrop MA. Transitioning from nusinersen to risdiplam for spinal muscular atrophy in clinical practice: a single-center experience. *Muscle & Nerve* 2025 Mar;71(3):414-21.
24. Yan Y, Feng Y, Jiang L, Jin J, Mao S. Safety of risdiplam in spinal muscular atrophy patients after short-term treatment with nusinersen. *Muscle & Nerve* 2024 Nov;70(5):1095-8.
25. Kwon JM, Arya K, Kuntz N, Pham HC, Sieburg C, Swoboda KJ, Veerapandian A, Assman B, Bader-Weder S, Dickendesher TL, Hansen J, Lin H, Yan Y, Rao VK; US Expanded Access Program Working Group. An expanded access program of risdiplam for patients with type 1 or 2 spinal muscular atrophy. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2022 Jun;9(6):810-8.
26. Tosi M, Catteruccia M, Cherchi C, Mizzoni I, D'Amico A. Switching therapies: safety profile of Onasemnogene abeparvovec-xioi in a SMA1 patient previously treated with risdiplam. *Acta Myologica* 2022 Sep;41(3):117-20.
27. Bitetti I, Lanzara V, Margiotta G, Varone A. Onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy: a real-world observational study. *Gene Therapy* 2023 Aug;30(7-8):592-7.
28. Chrościńska-Krawczyk M, Koziol I, Zienkiewicz E. Real-world experience with switch to onasemnogene abeparvovec after initial therapy with nusinersen or risdiplam. *Neuromuscular Disorders* 2025 Aug 5:105454. doi: 10.1016/j.nmd.2025.105454. Online ahead of print.
29. Gavriilaki M, Moschou M, Pagiantza M, Arnaoutoglou M, Kimiskidis V. Risdiplam in adult patients with 5q spinal muscular atrophy: a single-center longitudinal study. *Muscle & Nerve* 2025 Mar;71(3):384-91.
30. Paik J. Risdiplam: a review in spinal muscular atrophy. *CNS Drugs* 2022 Apr;36(4):401-10.
31. Powell JC, Meiling JB, Cartwright MS. A case series evaluating patient perceptions after switching from nusinersen to risdiplam for spinal muscular atrophy. *Muscle & Nerve* 2024 Feb;69(2):179-84.
32. Klang MG. Developing guidance for feeding tube administration of oral medications. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2023 May;47(4):519-40.
33. Pane M, Stanca G, Coratti G, D'Amico A, Sansone VA, Berti B, Fanelli L, Albamonte E, Ausili Cefaro C, Cerchiari A, Catteruccia M, De Sanctis R, Leone D, Palermo C, Buchignani B, Onesimo R, Kuczynska EM, Tosi M, Pera MC, Bravetti C, Tiziano FD, Bertini E, Mercuri E. Prognostic factors for tube feeding in type I SMA pa-
- tients treated with disease-modifying therapies: a cohort study. *European Journal of Pediatrics* 2024 Nov;183(11):4735-45.
34. Salort-Campana E, Solé G, Magot A, Tard C, Noury JB, Behin A, De La Cruz E, Boyer F, Lefevre C, Masingue M, Debergé L, Finet A, Brison M, Spinazzi M, Pegat A, Sacconi S, Malfatti E, Choumert A, Bellance R, Bedat-Millet AL, Feasson L, Vuillerot C, Jacquin-Piques A, Michaud M, Pereon Y, Stojkovic T, Laforêt P, Attarian S, Cintas P. Multidisciplinary team meetings in treatment of spinal muscular atrophy adult patients: a real-life observatory for innovative treatments. *Orphanet Journal Rare Diseases* 2024 Jan;19(1):24.
35. Patel A, Toro W, Yang M, Song W, Desai R, Ye M, Tabatabaeepour N, Dabbous O. Risdiplam utilization, adherence, and associated health care costs for patients with spinal muscular atrophy: a United States retrospective claims database analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2024 Dec;19(1):494.
36. Ramos-Platt L, Elman L, Shieh B. Experience and perspectives in the US on the evolving treatment landscape in spinal muscular atrophy. *International Journal of General Medicine* 2022 Sep;15:7341-53.
37. ClinicalTrials.gov. A study to learn about the effect of higher doses of nusinersen (BII058) given as injections to participants with spinal muscular atrophy (SMA) who were previously treated with risdiplam (ASCEND). Last update posted: 2025-05-06. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05067790?utm_source=chatgpt.com Accessed 2025 Oct 31.
38. Министерство здравоохранения РФ; Ассоциация медицинских генетиков; Российская ассоциация педиатрических центров; Всероссийское общество неврологов; Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи. Клинические рекомендации. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: G12.0, G12.1. Год утверждения (частота пересмотра): 2023. Возрастная категория: дети. Пересмотр не позднее: 2025. М., 2023. 94 с.
39. Министерство здравоохранения РФ; Ассоциация медицинских генетиков; Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи; Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений; Общество специалистов по нервно-мышечным заболеваниям; Союз реабилитологов России. Клинические рекомендации. 5q-ассоциированная спинальная мышечная атрофия. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: G12.0, G12.1. Год утверждения (частота пересмотра): 2024. Возрастная категория: взрослые. Пересмотр не позднее: 2026. М., 2024. 80 с. 

Challenges of Switching Therapy in Patients with 5q-associated Spinal Muscular Atrophy: Literature Review and Expert Recommendations

S.N. Illarioshkin, S.A. Klyushnikov, Yu.A. Shpilyukova, D.V. Vlodavets, S.B. Artemyeva, O.A. Rybakova, L.M. Kuzenkova, S.V. Mikhailova, I.B. Sosnina, D.I. Gukosyan, E.S. Novikova, A.A. Smirnova, K.S. Nevmerzhitskaya, I.S. Kleimenova, O.Yu. Germanenko, and N.S. Smirnova

The emergence of effective disease-modifying (pathogenetic) therapies have substantially changed the prognosis for patients with spinal muscular atrophy. In this regard, the problems of switching therapy (admissibility, justification, etc.) become important given the limited available data on its safety, efficacy and long-term outcomes. The present review aimed to analyze current publications and real-world clinical data concerning the switching of disease-modifying therapies in spinal muscular atrophy, with the formulation of expert recommendations to optimize clinical decision-making. A comprehensive review of available scientific sources was conducted, including studies describing transitions from nusinersen to risdiplam, from risdiplam to nusinersen, and from either nusinersen or risdiplam to onasemnogene abeparvovec. Results from clinical trials and real-world observations were summarized to assess treatment efficacy and safety following therapy switch. Overall, changing therapy did not result in worsening of the safety profile and was generally associated with stabilization or moderate improvement of motor function. The most commonly reported switch was from nusinersen to risdiplam, whereas data on transitions from risdiplam or nusinersen to onasemnogene abeparvovec, as well as from risdiplam to nusinersen, remain limited. Typical reasons for switching included technical difficulties with intrathecal administration of nusinersen, suboptimal clinical response, adverse events, and the preferences of patients or their legal representatives. In several reports, the transition to risdiplam was well tolerated and occasionally accompanied by improvement in bulbar and respiratory function; however, the long-term outcomes remain insufficiently studied and require further observation. Experts emphasize the need for a clear medical rationale for any therapy switch, the unacceptability of non-medical switching, and the obligation to ensure that patients, their parents, or legally authorized representatives are fully informed. Decisions regarding therapy change should consider the risk-benefit balance and comply with relevant legal and ethical standards. Further research is required to clarify the long-term efficacy and safety of such therapeutic strategies.

Key words: spinal muscular atrophy, therapy switch, nusinersen, risdiplam, onasemnogene abeparvovec, safety, effectiveness, expert recommendations.



MedInfo@Roche

**Актуальная, оперативная, основанная
на доказательствах информация
о препаратах компании «Рош»**

Надежно.
Индивидуально.
Своевременно.



+7 (495) 229-29-99



moscow.medinfo@roche.ru



medinfo.roche.com/ru/ru.html