



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Itvisma

Parere positivo per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale

Autore: Martina Giacon

Revisore: Giovanni Luca Romano

Maggio 2026

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) di EMA ha espresso parere positivo, raccomandando la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Itvisma (onasemnogene abeparvovec), destinato al trattamento dell'atrofia muscolare spinale (*spinal muscular atrophy, SMA*) 5q con mutazione biallelica nel gene *SMN1* in pazienti di età pari o superiore a 2 anni.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Il principio attivo di Itvisma è onasemnogene abeparvovec (codice ATC: M09AX09), una terapia genica a somministrazione intratecale sviluppata per fornire alle cellule una copia funzionante del gene *SMN1*, il cui difetto è responsabile dell'atrofia muscolare spinale (*spinal muscular atrophy, SMA*). In questo modo il trattamento agisce direttamente sulla causa genetica della malattia.

La terapia utilizza come veicolo un virus modificato e reso innocuo (virus adenoassociato sierotipo 9, AAV9), capace di raggiungere il sistema nervoso e trasportare il gene fino ai motoneuroni, le cellule maggiormente coinvolte nella SMA. Una volta entrato nelle cellule bersaglio, il nuovo gene viene mantenuto nel nucleo delle cellule trasdotte, permettendo la produzione della proteina SMN necessaria per il corretto funzionamento dei motoneuroni.

La sua espressione è guidata da un promotore costitutivo ibrido (β -actina di pollo potenziata da *enhancer* del citomegalovirus), che consente una produzione continua e sostenuta della proteina SMN. In questo modo, il vettore fornisce una fonte alternativa stabile di SMN funzionale nei motoneuroni, con l'obiettivo di preservarne sopravvivenza e funzione.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La SMA è una malattia neuromuscolare autosomica recessiva caratterizzata da debolezza muscolare progressiva e atrofia, causata da varianti patogene bialleliche. Sebbene esistano varianti rare sostenute da mutazioni in geni come *IGHMBP2*, *VRK1* o *DYNC1H1*, definite SMA non-5q, la forma più frequente e clinicamente rilevante è la SMA 5q, associata a mutazioni al gene *SMN1*. La perdita funzionale del gene determina una drastica riduzione della proteina SMN, un elemento chiave per l'assemblaggio delle *small nuclear ribonucleoproteins* (snRNP) e per il corretto processamento dell'RNA pre-messaggero. L'alterazione dei meccanismi che regolano l'equilibrio e il corretto utilizzo dell'RNA compromette soprattutto i motoneuroni spinali e bulbari, cellule particolarmente vulnerabili perché dipendono in maniera critica dal trasporto dei segnali lungo gli assoni e da un preciso controllo dell'attività cellulare.

Dal punto di vista clinico, la malattia viene suddivisa in forme differenti (tipi 0-4) in base all'età di comparsa dei sintomi e al livello di capacità motorie raggiunte dal paziente. Le forme più gravi possono manifestarsi già durante la gravidanza o nei primi mesi di vita, con marcata riduzione del tono muscolare, debolezza simmetrica soprattutto degli arti prossimali, difficoltà respiratorie precoci e problemi di alimentazione. Le forme che insorgono più tardi tendono invece ad avere un decorso più lento e consentono una maggiore conservazione della deambulazione.

La severità della malattia è influenzata anche dal numero di copie del gene *SMN2*: in generale, un numero maggiore di copie è associato a manifestazioni cliniche meno severe.

Le terapie attualmente approvate includono gli oligonucleotidi antisenso come nusinersen e le *small molecules* come risdiplam, che agiscono modulando lo *splicing* di *SMN2* e aumentando la produzione della proteina SMN. Inoltre, è disponibile Zolgensma, un'altra terapia genica a base di onasemnogene abeparvovec ma a somministrazione endovenosa, indicata per il trattamento di pazienti con SMA 5q con una mutazione biallelica nel gene *SMN1* e una diagnosi clinica di SMA tipo 1, oppure con una mutazione biallelica nel gene *SMN1* e fino a 3 copie del gene *SMN2*. L'esperienza

sull'uso di Zolgesma nei pazienti di età pari o superiore a 2 anni o con peso corporeo superiore a 13,5 kg è limitata e il farmaco è rimborsato in Italia con alcune limitazioni.

A questi trattamenti, si affiancano interventi di supporto multidisciplinare (respiratorio, nutrizionale, riabilitativo) e approcci emergenti, inclusi modulatori neuroprotettivi e strategie combinate, che mirano a ottimizzare gli *outcome* funzionali lungo lo spettro clinico della malattia.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

Il parere positivo del CHMP per Itvisma si basa principalmente sui risultati dello studio registrativo di fase III STEER, supportati dagli studi STRONG (fase I/II) e STRENGTH (fase IIIb), condotti in pazienti pediatrici con SMA 5q di età ≥ 2 anni. Nello studio clinico STEER, randomizzato, controllato, in doppio cieco, il trattamento somministrato per via intratecale in 75 pazienti *naïve* di età tra i 2 e i 18 anni, ha mostrato un miglioramento significativo delle capacità motorie rispetto al gruppo di controllo (n=51) sottoposto a una procedura simulata ("*sham*"). I benefici sono stati valutati mediante una scala clinica (*Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded -HFMS- score*) utilizzata per misurare la funzione motoria nei pazienti con SMA e si sono mantenuti nel tempo fino a 52 settimane di *follow-up*, con un miglioramento medio di circa 2,4 punti rispetto al gruppo di controllo.

Dal punto di vista della sicurezza, il profilo emerso negli studi clinici appare coerente con quello già noto per onasemnogene abeparvovec. Gli eventi avversi più frequenti includevano infezioni delle alte vie respiratorie, ipertensione, vomito, cefalea e incremento degli enzimi epatici, anche se poco frequente e per lo più lieve e transitorio. Come per altre terapie geniche basate su vettori AAV, particolare attenzione è rivolta al rischio di epatotossicità, che richiede monitoraggio della funzionalità epatica e profilassi corticosteroidica peri-trattamento. Sono, inoltre, raccomandati controlli ematologici e cardiaci per il potenziale rischio di trombocitopenia ed eventi correlati all'aumento della troponina.

Bibliografia

- [Itvisma - positive opinion](#)
- Proud CM, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for treatment of patients with spinal muscular atrophy: Updated real-world practical considerations. *J Neuromuscul Dis.* 2025 Nov 10:22143602251391258. doi: 10.1177/22143602251391258
- Waldrop MA, et al. Safety and efficacy of intravenous onasemnogene abeparvovec gene therapy in patients with spinal muscular atrophy type 1: interim analysis from LT-001, a long-term follow-up study of patients from the START study. *EClinicalMedicine.* 2026 Apr 13;94:103867. doi: 10.1016/j.eclinm.2026.103867
- Kwon JM, et al. Intrathecal onasemnogene abeparvovec for treatment-experienced patients with spinal muscular atrophy: a phase 3b, open-label trial. *Nat Med.* 2026 Feb;32(2):488-493. doi: 10.1038/s41591-025-04119-2
- Proud CM, et al. Intrathecal onasemnogene abeparvovec in treatment-naïve patients with spinal muscular atrophy: a phase 3, randomized controlled trial. *Nat Med.* 2026 Feb;32(2):481-487. doi: 10.1038/s41591-025-04103-w