

Suzetrigina: ¿El primer medicamento *first-in-class* para el tratamiento del dolor en las últimas dos décadas?

Miguel Á. Huerta^{1,2,3}, Adrián Gironda-Martínez⁴.

¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España.

² Instituto de Neurociencias, Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Granada, Granada, España.

³ Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. GRANADA, Granada, España

⁴ Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

RESUMEN

Vertex Pharmaceuticals ha desarrollado un innovador analgésico no opioide, la suzetrigina, que podría revolucionar el tratamiento del dolor. Si la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) finalmente concede su aprobación, este nuevo inhibidor selectivo del canal de sodio NaV1.8, clave en la transmisión de señales dolorosas, supondría el primer analgésico *first-in-class* aprobado desde hace más de dos décadas.

El diccionario de la Real Academia Española (RAE) define el dolor como una “sensación molesta y aflictiva en una parte del cuerpo”; pero no siempre las definiciones de la RAE son del todo acertadas. En medicina sabemos que el dolor es considerado una enfermedad en sí misma. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) define el dolor como “una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño” (Raja *et al.*, 2020). Por lo tanto, el dolor es una sensación subjetiva y ello le confiere una serie de dificultades a la hora de ser abordado farmacológicamente.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la transmisión dolorosa se inicia con la transducción de estímulos nocivos en señales eléctricas por los nociceptores en los tejidos dañados. Estas señales viajan a través de fibras aferentes (A-delta y C) hacia el asta dorsal de la médula espinal, donde se va a producir una

modulación de esta señal mediante neurotransmisores y la activación de receptores opioides endógenos (μ , δ y κ), que reducen la liberación de neurotransmisores excitatorios, inhibiendo así la transmisión de la señal dolorosa. Posteriormente, en la transmisión, las señales ascienden por el tracto espinotalámico hasta el tálamo y otras áreas cerebrales. Finalmente, en la percepción, el cerebro interpreta el dolor, influyendo factores emocionales y cognitivos (Chen *et al.*, 2023).

Los tratamientos disponibles para el dolor agudo han estado tradicionalmente limitados a analgésicos opioides y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Si bien los opioides han sido efectivos, su uso conlleva altos riesgos de dependencia, tolerancia y efectos secundarios graves (Benyamin *et al.*, 2008). De hecho, EE. UU. está actualmente inmersa en una “crisis de opioides”, asociada al marketing engañoso y la sobreprescripción, que ha provocado que muchas personas con patologías dolorosas moderadas se vuelvan dependientes a opioides mayores (Judd *et al.*, 2023). Todo esto, junto al consumo recreativo

y la venta ilícita, ha llevado a una remarcable cantidad de muertes por sobredosis (Gardner *et al.*, 2022). Por otro lado, los AINEs no siempre son eficaces en dolores más intensos y también tienen efectos adversos que limitan su uso (Sostres *et al.*, 2010).

Con la crisis de opioides en mente, los expertos han buscado alternativas que ofrezcan alivio efectivo sin el riesgo de adicción. Decenas de moléculas y varias dianas que parecían prometedoras (en base a estudios preclínicos) han fracasado estrepitosamente en ensayos clínicos de envergadura (Eisenach and Rice, 2022). Ejemplos de analgésicos que recibieron inversiones millonarias y resultaron insatisfactorios por seguridad o eficacia son los inhibidores del factor de crecimiento neuronal (NGF, por sus siglas en inglés) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (Huerta *et al.*, 2023; Rice *et al.*, 2021).

Los canales de sodio voltaje-dependientes fueron propuestos como posibles dianas interesantes para el tratamiento del dolor hace ya varias décadas (Wood *et al.*, 2004). De hecho, se conoce perfectamente que algunas mutaciones (principalmente del canal NaV1.7) causan una curiosa patología conocida como insensibilidad al dolor (Cox *et al.*, 2006). Sin embargo, su farmacología es compleja y la traslación a la clínica ha sido complicada (Yang *et al.*, 2024). El canal de sodio NaV1.8 fue propuesto también como diana prometedoras a principios de los 2000 (Roza *et al.*, 2003; Zimmermann *et al.*, 2007), pero no ha sido hasta hace pocos años cuando moléculas selectivas de este receptor han alcanzado el desarrollo clínico (Wang *et al.*, 2024). Este proceso podría culminar a comienzos del próximo año si la FDA aprueba la suzetrigina (anteriormente conocida como VX-548).

La suzetrigina es un inhibidor selectivo del canal de sodio NaV1.8, presente en algunas fibras nerviosas muy implicadas en la transmisión de señales dolorosas (Kaye *et al.*, 2024). Estos canales de sodio juegan un rol esencial en la generación y propagación de impulsos nerviosos, particularmente en la percepción del dolor. Este mecanismo distingue a la suzetrigina de los analgésicos actualmente empleados, lo que podría permitir un alivio del dolor más específico, efectivo y con menos efectos adversos.

En los ensayos de fase 3, la suzetrigina fue evaluada en pacientes que se sometieron a cirugías de abdominoplastia y bunionectomía, dos procedimientos conocidos por generar un dolor postoperatorio agudo significativo (Jones *et al.*, 2023). En ambos estudios,

se demostró que la suzetrigina es capaz de reducir el dolor de manera efectiva y rápida, con resultados superiores al placebo. Además, la eficacia fue comparable a la obtenida con una mezcla del opioide hidrocodona con paracetamol (Mullard, 2024). En estos ensayos, el grupo de suzetrigina reportó un inicio de alivio significativo del dolor mucho más rápido que el placebo, logrando una reducción significativa del dolor en menos de dos horas tras la administración. En el ensayo de abdominoplastia, los pacientes que tomaron suzetrigina alcanzaron una reducción de dos puntos en la escala de dolor en un promedio de 119 minutos, comparado con los 480 minutos en el grupo de placebo (Jones *et al.*, 2023). La medida principal de eficacia fue el Índice de Dolor Sumado durante 48 horas (SPID48) después de la cirugía. En el grupo de pacientes que recibió la dosis más alta de suzetrigina, se observó una reducción significativa en los valores de SPID48, similar a la de hidrocodona combinada con paracetamol, lo que sugiere que la suzetrigina podría ser tan eficaz como algunos opioides, pero con un perfil de seguridad más favorable.

En cuanto a los efectos adversos, la suzetrigina fue bien tolerada, con una incidencia de eventos adversos menores que la de la combinación hidrocodona/paracetamol y el placebo. Los efectos secundarios más comunes fueron dolor de cabeza y estreñimiento, y en general, estos fueron leves o moderados. No se describieron eventos adversos graves relacionados con el fármaco, lo cual es un aspecto crítico considerando los problemas de seguridad asociados a los analgésicos actuales (Jones *et al.*, 2023).

La aprobación de la suzetrigina abriría la puerta a una nueva clase de analgésicos para el dolor agudo, ofreciendo una alternativa sin riesgo de dependencia en casos de dolor moderado a grave. De confirmarse su eficacia y perfil de seguridad en el uso clínico, este fármaco podría cambiar el paradigma en el manejo del dolor, proporcionando a los pacientes y profesionales sanitarios una opción intermedia entre opioides y analgésicos convencionales. De hecho, la compañía ya tiene en marcha varios ensayos clínicos para dolor asociado a diversas neuropatías (diabética, NCT05660538 o radiculopatía lumbosacra, NCT06176196). Con ello, su objetivo es conseguir la indicación terapéutica para dolor neuropático, una condición prevalente con una farmacoterapia poco efectiva que ofrece un mercado interesante desde el punto de vista económico.

Se espera que el mercado global del manejo del dolor, que incluye el dolor agudo, alcance los ciento quince mil millones de dólares para el año 2032 y, de ser aprobado, se calcula que la suzetrigina alcance el estatus de "superventas" en el año 2029 con una estimación de

aproximadamente mil cuatrocientos millones de dólares en ventas para el año 2030 (Vertex's Blockbuster-in-Waiting Painkiller Suzetrigine Set for FDA Review next Year - Pharmaceutical Technology).

En conclusión, la suzetrigina representa un paso crucial hacia el desarrollo de terapias analgésicas y, si la FDA lo respalda, estará disponible a principios de 2025. Este avance probablemente tendrá un impacto significativo en la medicina del dolor y en la calidad de vida de muchos pacientes que requieren alivio inmediato y eficaz tras procedimientos quirúrgicos u otros eventos de dolor agudo. Además, próximamente podría haber una ampliación de la indicación terapéutica a otros tipos de dolor crónico.

REFERENCIAS

- Benyamin, R., Trescot, A.M., Datta, S., Buenaventura, R., Adlaka, R., Sehgal, N., Glaser, S.E., Vallejo, R., 2008. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 11, S105-20
- Chen, J. (Steven), Kandle, P.F., Murray, I. V., Fitzgerald, L.A., Sehdev, J.S. Physiology, Pain. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539789/>.
- Cox, J.J., Reimann, F., Nicholas, A.K., Thornton, G., Roberts, E., Springell, K., Karbani, G., Jafri, H., Mannan, J., Raashid, Y., Al-Gazali, L., Hamamy, H., Valente, E.M., Gorman, S., Williams, R., McHale, D.P., Wood, J.N., Gribble, F.M., Woods, C.G., 2006. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444, 894–898. <https://doi.org/10.1038/NATURE05413>
- Eisenach, J.C., Rice, A.S.C., 2022. Improving Preclinical Development of Novel Interventions to Treat Pain: Insanity Is Doing the Same Thing over and over and Expecting Different Results. *Anesth Analg* 135, 1128–1136. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006249>
- Gardner, E.A., McGrath, S.A., Dowling, D., Bai, D., 2022. The opioid crisis: Prevalence and markets of opioids. *Forensic Sci Rev* 34, 43–70.
- Huerta, M., Garcia, M.M., García-Parra, B., Serrano-Afonso, A., Paniagua, N., 2023. Investigational Drugs for the Treatment of Postherpetic Neuralgia: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Mol Sci* 24. <https://doi.org/10.3390/IJMS241612987>
- Jones, J., Correll, D.J., Lechner, S.M., Jazic, I., Miao, X., Shaw, D., Simard, C., Osteen, J.D., Hare, B., Beaton, A., Bertoch, T., Buvanendran, A., Habib, A.S., Pizzi, L.J., Pollak, R.A., Weiner, S.G., Bozic, C., Negulescu, P., White, P.F., 2023. Selective Inhibition of Nav1.8 with VX-548 for Acute Pain. *N Engl J Med* 389, 393–405. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2209870>
- Judd, D., King, C.R., Galke, C., 2023. The Opioid Epidemic: A Review of the Contributing Factors, Negative Consequences, and Best Practices. *Cureus* 15, e41621. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.41621>
- Kaye, A.D., Everett, E.S., Lehuquet, A.M., Mason, J.W., Maitiski, R., Plessala, M.J., Barrie, S., Baptiste, C.J., Mychaskiw, G., Ahmadzadeh, S., Shekoochi, S., Varrassi, G., 2024. Frontiers in Acute Pain Management: Emerging Concepts in Pain Pathways and the Role of VX-548 as a Novel Nav1.8 Inhibitor: A Narrative Review. *Curr Pain Headache Rep* 28. <https://doi.org/10.1007/S11916-024-01295-7>
- Mullard, A., 2024. Vertex's non-opioid painkiller passes phase III tests. *Nat Rev Drug Discov* 23, 162. <https://doi.org/10.1038/D41573-024-00029-Z>
- Raja, S.N., Carr, D.B., Cohen, M., Finnerup, N.B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F.J., Mogil, J.S., Ringkamp, M., Sluka, K.A., Song, X.J., Stevens, B., Sullivan, M.D., Tutelman, P.R., Ushida, T., Vader, K., 2020. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 161, 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000001939>
- Rice, A.S.C., Dworkin, R.H., Finnerup, N.B., Attal, N., Anand, P., Freeman, R., Piaia, A., Callegari, F., Doerr, C., Mondal, S., Narayanan, N., Ecochard, L., Flossbach, Y., Pandhi, S., 2021. Efficacy and safety of EMA401 in peripheral neuropathic pain: results of 2 randomised, double-blind, phase 2 studies in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Pain* 162, 2578–2589. <https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000002252>
- Roza, C., Laird, J.M.A., Souslova, V., Wood, J.N., Cervero, F., 2003. The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J Physiol* 550, 921–926. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2003.046110>
- Sostres, C., Gargallo, C.J., Arroyo, M.T., Lanás, A., 2010. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24, 121–132. <https://doi.org/10.1016/J.BPG.2009.11.005>
- Vertex's blockbuster-in-waiting painkiller suzetrigine set for FDA review next year - Pharmaceutical Technology, <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/vertexs-blockbuster-in-waiting-painkiller-suzetrigine-set-for-fda-review-next-year/> (accessed 11.15.24).
- Wang, H., Huang, J., Zang, J., Jin, X., Yan, N., 2024. Drug discovery targeting Nav1.8: Structural insights and therapeutic potential. *Curr Opin Chem Biol* 83. <https://doi.org/10.1016/J.CBPA.2024.102538>
- Wood, J.N., Boorman, J.P., Okuse, K., Baker, M.D., 2004. Voltage-gated sodium channels and pain pathways. *J Neurobiol* 61, 55–71. <https://doi.org/10.1002/NEU.20094>
- Yang, J., Xie, Y.F., Smith, R., Ratté, S., Prescott, S.A., 2024. Discordance between preclinical and clinical testing of Nav1.7-selective inhibitors for pain. *Pain*. <https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000003425>
- Zimmermann, K., Leffler, A., Babes, A., Cendan, C.M., Carr, R.W., Kobayashi, J.I., Nau, C., Wood, J.N., Reeh, P.W., 2007. Sensory neuron sodium channel Nav1.8 is essential for pain at low temperatures. *Nature* 447, 855–858. <https://doi.org/10.1038/NATURE05880>