

5. febbraio

Approvato un nuovo antidolorifico non oppioide.

*Le ossa si rompono, gli organi cedono, la pelle si lacera.
Possiamo ricucire la pelle e riparare il danno, alleviare il dolore.
Ma quando la vita va in pezzi, quando noi andiamo in pezzi,
non c'è una scienza, non ci sono regole scritte, possiamo solo camminare a tentoni.*
dalla serie tv Grey's Anatomy

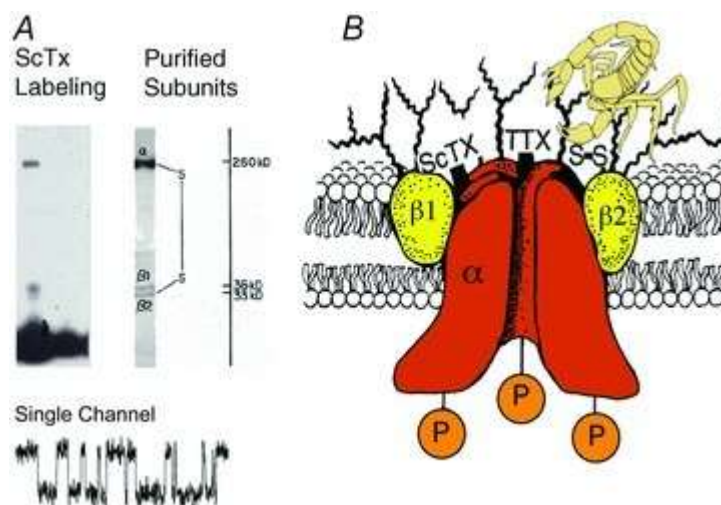
Il dolore è una parte naturale dell'esperienza umana e può essere benefico quando svolge una funzione protettiva o segnala danni e lesioni ai tessuti. Tuttavia, il dolore da moderato a grave può portare a sofferenze inutili che richiedono una gestione efficace del dolore

I trattamenti attuali includono diversi analgesici e agenti del sistema nervoso centrale (SNC) come paracetamolo, farmaci antinfiammatori non steroidei, anestetici locali, antidepressivi, anticonvulsivanti e oppioidi. Questi agenti agiscono tramite meccanismi che non sono specifici della sensazione del dolore, della trasmissione del segnale o della percezione e spesso hanno effetti collaterali che possono causare un controllo inadeguato del dolore perché colpiscono più bersagli e organi

Ad esempio, gli oppioidi sono analgesici efficaci e ampiamente utilizzati, ma hanno noti problemi di tollerabilità e comportano un rischio di dipendenza e assuefazione a causa dei loro effetti sul SNC. L'uso improprio di oppioidi da prescrizione contribuisce alla continua crisi degli oppioidi nella salute pubblica negli Stati Uniti. A causa di queste passività, sono necessarie nuove classi di analgesici non oppioidi che inibiscano specificamente il dolore per fornire un sollievo dal dolore sicuro ed efficace senza potenziale di dipendenza.

L'inibizione selettiva di specifici canali Na V è un nuovo approccio promettente per trattare la segnalazione del dolore periferico senza influenzare altri processi biologici

Catterall WA. Voltage-gated sodium channels at 60: structure, function and pathophysiology. J Physiol. 2012 Jun 1;590(11):2577-89.

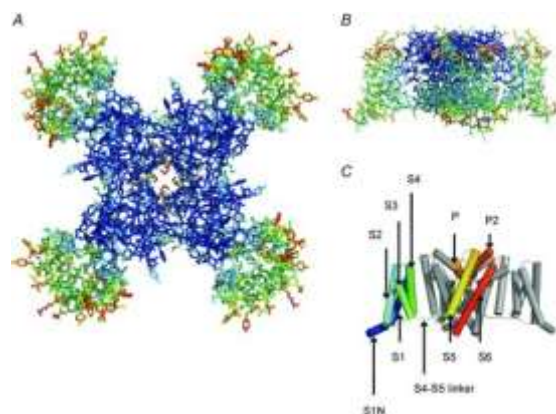


A, modelli di elettroforesi su gel di poliacrilammide SDS che illustrano le subunità α e β dei canali del sodio del cervello. A sinistra, subunità α e β marcate covalentemente con tossina dello scorpione marcata con ¹²⁵I Corsia 1,

marcatura specifica; corsia 2, marcatura non specifica. A destra, canale del sodio purificato dal cervello di ratto che mostra le subunità α , β_1 e β_2 e i loro pesi molecolari. Come illustrato, le subunità α e β_2 sono collegate da un legame disolfuro. La tetrodotossina e le tossine dello scorpione si legano alle subunità α dei canali del sodio come indicato e sono state utilizzate come tag molecolari per identificare e purificare la proteina del canale del sodio. Insetto, correnti di canale singolo condotte da un singolo canale del sodio purificato incorporato in un doppio strato planare. *B*, disegno della struttura della subunità del canale del sodio cerebrale basato su dati biochimici.

I Na_v sono proteine di membrana che conducono ioni sodio attraverso le membrane cellulari e sono responsabili dei segnali elettrici noti come potenziali d'azione (AP). Esistono nove sottotipi di Na_v nei mammiferi ($\text{Na}_v 1.1$ – $\text{Na}_v 1.9$) con ruoli distinti in determinati tipi di cellule e tessuti, tra cui il sistema nervoso, il cuore e i tessuti muscolari scheletrici e lisci. Gli anestetici locali e alcuni anticonvulsivanti agiscono bloccando in modo non selettivo la permeazione del sodio attraverso il poro di tutti i canali Na_v e, sebbene siano utilizzati per trattare il dolore, presentano effetti collaterali dovuti al loro blocco non specifico di più Na_v .

Maier AJ et al. Local anaesthetic toxicity. Foot (Edinb). 2008 Dec;18(4):192-7.



A, vista dall'alto dei canali NavAb colorati in base ai fattori di temperatura cristallografici della catena principale (blu 50 \AA^2 a rosso > B, vista laterale di NavAb. *C*, elementi strutturali in NavAb. I componenti strutturali di una subunità sono evidenziati (1–6, segmenti transmembrana S1–S6).

Dei nove sottotipi di Na_v dei mammiferi, $\text{Na}_v 1.7$, $\text{Na}_v 1.8$ e $\text{Na}_v 1.9$ sono stati identificati come potenziali bersagli del dolore in base alla loro espressione predominante e ai ruoli funzionali nei neuroni periferici che percepiscono il dolore (nocicettori) e alle mutazioni genetiche umane che determinano una sensazione alterata del dolore. Di questi tre potenziali bersagli, $\text{Na}_v 1.8$ è quello espresso in modo più selettivo nei nocicettori, dove il suo ruolo è quello di trasmettere segnali di dolore (potenziali d'azione) nei nervi sensoriali periferici.

Uhlén M et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. Science. 2015 Jan 23;347(6220):1260419.



I ricercatori del **Vertex Pharmaceuticals Incorporated**, Boston, MA, USA.

Osteen JD et al.

**Pharmacology and Mechanism of Action of Suzetrigine,
a Potent and Selective NaV1.8 Pain Signal Inhibitor
for the Treatment of Moderate to Severe Pain.**

Pain Ther. 2025 Jan 8..

Le prove presentate qui indicano che la suzetrigina è un inibitore altamente potente e selettivo di Na V 1.8 con un nuovo meccanismo d'azione e nessun potenziale di dipendenza.

Nello specifico è stato dimostrato che:

- (1) Na V 1.8 è espresso nel sistema nervoso periferico ma non nel cervello;
- (2) la suzetrigina inibisce Na V 1.8, ma non altri canali del sodio voltaggio-dipendenti;
- (3) la suzetrigina si lega a un sito unico su Na V 1.8 e ha un nuovo meccanismo d'azione allosterico che è diverso dagli anestetici locali non specifici; (
- (4) la suzetrigina non si lega o inibisce bersagli noti per altri agenti che agiscono sul SNC;
- (5) studi in vivo su scimmie e ratti non hanno mostrato risultati che indichino attività sul SNC o potenziale di dipendenza; e
- (6) dati di studi clinici su oltre 2400 persone non hanno mostrato prove di abuso o potenziale di dipendenza

La suzetrigina ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa e clinicamente significativa del dolore acuto da moderato a grave negli studi clinici sull'uomo con un profilo di tollerabilità favorevole. Inoltre, la suzetrigina ha mostrato un'efficacia comparabile a un oppioide comunemente prescritto.

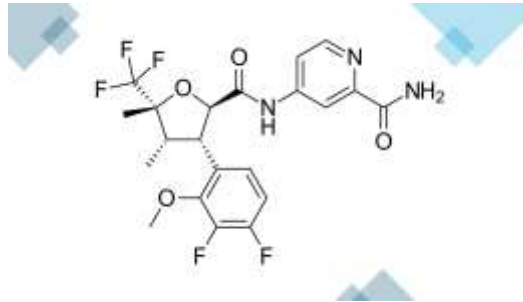
Questi dati indicano che la suzetrigina può essere un'opzione non oppioide promettente per trattare il dolore da moderato a grave. Pertanto, concludiamo che una strategia preclinica focalizzata sulla selettività del sottotipo Na V 1.8 e sull'inibizione della segnalazione del dolore nei neuroni sensoriali primari umani fornisce un modello per la traduzione preclinica-clinica del dolore.

Inoltre

Na V 1.8 è espresso selettivamente nei neuroni periferici umani che percepiscono il dolore, dove il suo ruolo è quello di trasmettere segnali di dolore nel nervo sensoriale periferico.

La suzetrigina è altamente selettiva per Na V 1.8 rispetto ad altri sottotipi di Na V perché si lega a un sito specifico su VSD2 di Na V 1.8.

I risultati clinici suggeriscono che il test di segnalazione del dolore preclinico nei neuroni DRG umani era generalmente predittivo dell'efficacia clinica.



Journavx, o suzetrigina, è stato approvato per il trattamento di adulti con dolore acuto da moderato a grave, solitamente causato da intervento chirurgico, malattia o procedure mediche dolorose. Ogni anno, a più di 80 milioni di persone vengono prescritti farmaci per il dolore acuto, secondo Vertex.

L'azienda ha affermato che Journavx è l'unico antidolorifico non oppioide approvato e la prima nuova classe di farmaci antidolorifici approvata in più di due decenni. La sua approvazione arriva dopo anni di ricerca e tentativi di sviluppare farmaci simili, nonché dopo la crisi degli oppioidi. Si stima che 81.806 persone siano morte per overdose correlate agli oppioidi nel 2022, secondo i CDC

Con l'approvazione di Journavx, un inibitore del segnale del dolore non oppioide e la prima nuova classe di farmaci antidolorifici approvata in più di 20 anni, abbiamo l'opportunità di cambiare il paradigma della gestione del dolore acuto e stabilire un nuovo standard di cura

La FDA ha approvato Journavx per essere assunto due volte al giorno per gli adulti, con Vertex che ha osservato che non si sa se l'antidolorifico sia sicuro per i bambini. Vertex ha affermato di aver stabilito un costo di acquisizione all'ingrosso di \$ 15,50 per pillola da 50 milligrammi.

Gli analisti di William Blair guidati da Myles Minter hanno affermato in una nota di venerdì che l'approvazione della FDA è una "grande vittoria per Vertex", ma Journavx rimane più costoso degli oppioidi generici, che possono arrivare a circa 50 centesimi a pillola. Si aspettano che l'antidolorifico raggiunga lo "status di blockbuster", raggiungendo 1 miliardo di dollari di vendite entro il 2028 e raggiungendo il picco di circa 4,9 miliardi di dollari nel 2031.

In sintesi

Il problema degli oppioidi, particolarmente pressante in America, diventera' sempre piu' sentito anche in Italia, anche per via delle nuove regole che sanzionano pesantemente la guida dopo assunzione di stupefacenti.

Cio' puo' creare ovviamente gravi diffcolta' a chi, essendo affetto da patologie molto dolorose, sia obbligato ad assumerne, magari anche solo saltuariamente.

Da tempo percio' gli studiosi hanno puntato l' attenzione sulla ricerca di nuovi farmaci analgesisi che possano bloccare il dolore senza azione "stupefacente" sul Sistema Nervoso Centrale e senza creare, in seguito all' assunzione, processi di dipendenza.

Oltretutto non agisce su tutti i canali del sodio (quelli inibiti da altri farmaci già in commercio ma gravati da importanti effetti collaterali) ma, a quanto sembra, solo su un singolo canale, senza interferire col resto. L'importanza di questi aspetti è evidente: il dolore acuto è una condizione grave e potenzialmente invalidante, causata spesso da incidenti o lesioni. Le statistiche americane sottolineano che ogni anno oltre 80 milioni di americani assumono farmaci per il dolore acuto moderato o grave; a circa la metà (40 milioni) viene prescritto un oppioide, e quasi il 10% dei pazienti trattati con un oppioide, continuerà a farne un uso prolungato, sviluppando dipendenza.

Un limite importante è dato dal fatto che il farmaco sembra funzionare solo in contesti di dolore acuto, con scarsa (o ancora indeterminata) efficacia nei dolori cronici. Ovviamente si stanno effettuando studi in merito. Il fatto che la suzetrigina non presenti effetti euforizzanti o comunque alteranti sul SNC lo rende ovviamente poco appetibile per tutti quei soggetti che invece fanno uso "sollazzevole" di oppioidi, mentre resta utilissimo per la protezione dal dolore e per la prevenzione dei casi di "drogati involontari".

Il costo è abbastanza elevato, rispetto ai classici oppioidi: circa 15 dollari a compressa per una dose media di due compresse al dì (molto di più di un comune analgesico oppioide) ma l'Azienda produttrice rimarca il risparmio successivo dovuto alla mancanza degli strascichi patologici del trattamento, per cui rimane ancora conveniente nelle terapie per dolore acuto e di breve durata.

Sono in corso diversi studi su farmaci simili, sia per il costo che per una migliore valutazione dell'utilizzo nelle sindromi dolorose croniche.

Il farmaco non è ancora in commercio in Italia ma sono probabili prossimi sviluppi su questo aspetto.

A proposito della SUZETRIGININA

La suzetrigina commercializzata con il marchio Journavx, è un farmaco utilizzato per la gestione del dolore. È un analgesico non oppioide, a piccole molecole, che agisce come un inibitore selettivo delle vie di segnalazione del dolore dipendenti da $Na_v 1.8$ nel sistema nervoso periferico, evitando il potenziale di dipendenza degli oppioidi. La suzetrigina viene assunta per via orale.

Le reazioni avverse più comuni includono prurito, spasmi muscolari, aumento del livello ematico di creatina chinasi ed eruzione cutanea.

È stato sviluppato da Vertex Pharmaceuticals, ed è stato approvato per uso medico negli Stati Uniti nel gennaio 2025. La suzetrigina è il primo farmaco ad essere approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense in questa nuova classe di medicinali per la gestione del dolore.

Usi medici La suzetrigina è indicata per il trattamento del dolore acuto da moderato a grave negli adulti.

Efficacia

Quando le persone hanno utilizzato la suzetrigina negli studi clinici condotti fino al 2024, si è verificata una riduzione del dolore in genere da sette a quattro sulla scala numerica standard utilizzata per valutare il dolore.

La suzetrigina ha fornito un sollievo dal dolore pari a una combinazione di idrocodone e paracetamolo (acetaminofene). La suzetrigina sopprime il dolore allo stesso livello di un oppioide,

ma senza i rischi di dipendenza, sedazione o sovradosaggio. Alternativa agli oppioidi, è il primo farmaco antidolorifico ad essere approvato dalla Food and Drug Administration in due decenni. L'efficacia della suzetrigina è stata valutata in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e con farmaco attivo sul dolore chirurgico acuto, uno dopo addominoplastica e l'altro dopo bunionectomia . Entrambi gli studi hanno rilevato che la suzetrigina ha ridotto il dolore in modo più efficace rispetto al placebo .

Controindicazioni

L'uso concomitante di suzetrigina con potenti inibitori del CYP3A è controindicato.

Effetti avversi

Gli effetti avversi comuni della suzetrigina possono includere prurito , eruzione cutanea , spasmi muscolari e livelli aumentati di creatina chinasi . Gli effetti collaterali lievi possono includere nausea, costipazione, mal di testa e vertigini. A partire dal 2024 , la sicurezza a lungo termine e gli effetti collaterali rimangono indeterminati. Nella ricerca preliminare, la suzetrigina non ha avuto effetti neurologici, comportamentali o cardiovascolari gravi. Interazioni

Il consumo di pompelmo durante l'assunzione di suzetrigina può causare un'interazione avversa tra pompelmo e farmaco

Meccanismo d'azione

La suzetrigina agisce sui nervi periferici , evitando il potenziale di dipendenza degli oppioidi che agiscono sul sistema nervoso centrale . A differenza dei farmaci oppioidi, che riducono i segnali del dolore nel cervello, la suzetrigina agisce chiudendo i canali del sodio nei nervi periferici, inibendo i nervi che segnalano il dolore dal trasmettere sensazioni dolorose al cervello. Negli studi farmacologici , la suzetrigina ha inibito selettivamente i canali Na v 1.8 , ma non altri canali del sodio voltaggio-dipendenti , e si è legata a un sito unico su questi canali del sodio con un nuovo meccanismo allosterico .

Vertex Pharmaceuticals ha annunciato nel gennaio 2024 che la suzetrigina aveva raggiunto con successo diversi endpoint nei suoi studi clinici di fase III . La società ha annunciato nel luglio 2024 che la Food and Drug Administration (FDA) statunitense aveva accettato una nuova domanda di farmaco per la suzetrigina. La FDA ha concesso la domanda di revisione prioritaria della suzetrigina , corsia preferenziale e designazioni di terapia innovativa . La FDA ha concesso l'approvazione di Journavx a Vertex Pharmaceuticals.