

## **Prijedlog nove nomenklature lijekova koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti**

Tijekom niza godina reumatolozi su upotrebljavali izraz *lijekovi koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti* (engl. disease-modifying antirheumatic drugs, skraćenica DMARD) da bi istaknuli činjenicu kako ti lijekovi utječu na prirodan tijek bolesti, osobito reumatoidnog artritisa. Lijekovi iz skupine DMARD inhibiraju oštećenje zgloba, potiskuju odgovor akutne faze, smanjuju razinu protutijela i postižu učinke na dugotrajni funkcionalni ishod, a ne samo na znakove i simptome bolesti, kao što se postiže simptomatskim lijekovima. Suprotno simptomatskim lijekovima, potrebno je od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci, a katkada čak i dulje da bi se pokazao njihov maksimalan učinak, pa se nazivaju i *sporo djelujući antireumatici* (engl. slow acting antirheumatic drugs, skraćenica SAARD). Zahvaljujući primjeni bioloških lijekova koji djeluju na strukturne promjene, reaktante akutne faze i razinu reumatoidnog faktora, u znatnog je broja bolesnika vidljivo vrlo brzo kliničko i serološko poboljšanje i zbog toga termin SAARD više nije prikladan kao alternativa za DMARD. Do prije dvanaestak godina, skupinu lijekova DMARD činili su samo sintetski lijekovi i to metotreksat, sulfasalazin, soli zlata, antimalarici i leflunomid. Pojavom bioloških spojeva povećao se broj i vrsta lijekova iz skupine DMARD te se počelo s uporabom izraza *biološki DMARD* (engl. biological DMARD, u tekstu bDMARD). Budući da su bDMARD-i proizvedeni kako bi bili ciljano usmjereni na jasno definirane molekule eksprimirane na stanici ili na molekule izlučene u ekstracelularni prostor, nerijetko se nazivaju i *ciljana terapija* (engl. targeted therapies). Međutim, „stari” su DMARD-i sada lišeni tog imena, pa termin nebiološki lijekovi predstavlja antonim biološkim lijekovima. Nazivi poput tradicionalni, konvencionalni, kemijski ili sintetski naizmjenično su rabljeni za ovu skupinu farmakoloških pripravaka. I izraz poput *neciljani DMARD-i* (engl. non-targeted DMARDs) nije potpuno opravdan u usporedbi sa „starim” DMARD-ima budu-

ći da je njihovo djelovanje, kao u slučaju leflunomida, poznato ili će biti poznato u bliskoj budućnosti. Zbog toga se predlaže da se svi sintetski ili kemijski lijekovi iz skupine DMARD svrstaju u istu grupu lijekova pod nazivom *konvencionalni sintetski DMARD* (engl. conventional synthetic DMARD, u tekstu ksDMARD). Termin konvencionalni podrazumijeva da su postali dio liječenja reumatoidnog artritisa i to na osnovi njihova modificirajućeg učinka na tijek bolesti (npr. metotreksat, sintetski antimalarici) ili na osnovi patogenetskih pretpostavki koje nisu bile potpuno odgovarajuće (npr. soli zlata, sulfasalazin). Ovo je u suprotnosti s razvojem kemijskog spoja koji selektivno interferira sa specifičnom molekulom (cilj), primjerice s aktivnim mjestom na enzimu za koje se pretpostavlja da je važno u patogenezi bolesti. Zašto se leflunomid, čiji cilj djelovanja poznajemo, ubraja u ksDMARD-e? Zato što na samom početku nije razvijen zato da ciljano djeluje na dihidroorotat dehidrogenazu, već je taj enzim otkriven u potrazi za ciljanom molekulom za lijek, poput postupka koji se rabi za metotreksat, sulfasalazin i ostale lijekove, no ipak nije nađen konačni molekularni cilj. Dva su nedavna otkrića navela na potrebu da se naziv DMARD iznova provjeri s obzirom na nekoliko aspekata, osobito zbog odobrenja tofacitiniba i biosličnih lijekova.

*Bioslični lijekovi* (engl. biosimilars, stoga se katkada i u hrvatskom jeziku rabi naziv biosimilari) biološki su agensi koji u osnovi kopiraju primarnu, sekundarnu i tercijarnu strukturu izvornog lijeka, a idealno bi bilo da uključuju njegove posttranslacijske modifikacije i postižu sličnu djelotvornost i sigurnost kao i originalni protein. Ipak, kako proizvodnja takvog lijeka uključuje žive stanice i brojne složene procese, to nisu lijekovi koji su identični originatoru (poput generičkih lijekova) već su bioslični. Bioslični lijek infliksimaba dobio je odobrenje EMA-e (European Medical Agency) za liječenje reumatoidnog artritisa i svih ostalih indikacija

Tablica 1. **Prijedlog nove nomenklature lijekova koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti**

Antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti	
Sintetski antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti	Biološki antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Konvencionalni sintetski antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti</li> <li>■ Ciljani sintetski antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Originalni biološki antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti</li> <li>■ Bioslični antireumatski lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti</li> </ul>

za infliksimab. Još je nekoliko biosličnih lijekova u fazi razvoja i bit će važno ocijeniti njihovu dugoročnu učinkovitost i sigurnost u usporedbi s odgovarajućim inovativnim proizvodima. Prema tome, od pomoći može biti ime koje obuhvaća sve bioslične lijekove i stoga se predlaže naziv *bsDMARD* (engl. biosimilar DMARD) za lijekove koji čine podskupinu bDMARD-a. Bez ikakve sumnje, različiti bioslični lijekovi specifičnog spoja, primjerice infliksimab, etanercept ili rituksimab, mogu se minimalno razlikovati u sastavu, iako prema stajalištu europskih i američkih nadležnih tijela velike varijacije u građi ili različitosti u učinkovitosti i sigurnosti nisu prihvatljive. Mora se imati na umu da već sada postoji značajna varijabilnost u pogledu posttranslacijskih modifikacija među pojedinim serijama originalnih bioloških lijekova koje su proizvele srodne kompanije. Zbog svega navedenoga opravdana je pretpostavka da se uvedu i dodatni nazivi, primjerice bs-infliksimab<sub>1,2,3</sub> ili bs-infliksimab<sub>A,B,C</sub> i slični kako bi se bolje naglasile moguće razlike između bsDMARD-a. Suprotno biosličnim lijekovima, originalni biološki preparat ili biološki začetnik može se navesti kao boDMARD. Iako se činilo dostatnim da se u svakodnevnom radu i sporazumijevanju svi originalni biološki spojevi nazivaju bDMARD-i, nedostajao je sveobuhvatni pojam za sve biološke proizvode s obzirom na to da i bsDMARD-i sačinjavaju biološke lijekove.

Tofacitinib se ne smatra biološkim lijekom iako interferira s biološkim putovima, a osobito s onim višim koji su dodatno ciljani s već dostupnim biološkim lijekovima. To je sintetski i kemijski spoj pripremljen za oralnu primjenu i stvoren je kako bi moćno inhibirao Janus kinazu, a ujedno djeluje i kao DMARD u reumatoidnom artritisu. Iako je sintetski DMARD, ne može ga se ubrojiti u grupu ksDMARD-a jer nije sintetiziran konvencionalnim načinom nego primjenom *a priori* ciljanog pristupa – ciljana struktura već je bila poznata, a zatim se tražio lijek koji blokira enzim. Dakle, razvijen je kao ciljani biološki lijek, za razliku od monoklonskih protutijela ili receptora koji se vežu za specifičnu, prethodnu definiranu ciljanu molekulu. Za njega i slične lijekove predlaže se novi naziv *ciljani sintetski DMARD-i* (engl. targeted synthetic DMARD, u tekstu csDMARD) kojim bi se obuhvatili oni lijekovi koji su stvoreni zato da

stupe u interakciju sa specifičnim, dobro definiranim molekulama ili znanim strukturama i da inhibiraju njihova aktivna mjesta. Naziv *ciljani sintetski DMARD-i* ne bi se posljedično odnosio ni na jedan preparat koji je sintetiziran i primijenjen u kliničkoj praksi, a da se prethodno ne zna njegov cilj. Prema tome, ako bismo mogli okarakterizirati jedinstvenu ciljnu strukturu za metotreksat ili sulfasalazin, oni ne bi ispunjavali predloženu definiciju ciljanog sintetskog DMARD-a, kao ni leflunomid. Očito je da ciljani sintetski DMARD, poput tofacitiniba, ometa učinke brojnih citokina i zbog toga je potrebno šire razmišljati jer ciljane terapije ne inhibiraju aktivnost samo jednog citokina već utječu na lučenje i aktivnost više citokina i aktivaciju signalnih transdukcijskih putova. Iz ove perspektive inhibicija signalne transdukcijske molekule može se smatrati manje ili više specifičnom nego inhibicija citokina, ali stvaranje lijeka koji interferira s određenom, poznatom i dobro definiranom funkcionalnom skupinom ipak se klasificira kao stvaranje ciljanog lijeka. Biološki agensi obično ciljaju ekstracelularne molekule ili molekule na staničnoj membrani, a kemijski spojevi ulaze u stanicu i stupaju u interakciju s intracelularnim strukturama. Važno je naglasiti da ova razmatranja nisu važna samo za reumatoidni artritis i mnoge male ciljne molekule koje se razvijaju nego i za ostale bolesti koje zahtijevaju modifikaciju tijeka i u kojih su tradicionalni i novi lijekovi u primjeni ili se razvijaju (npr. sistemski eritemski lupus i ostala reumatska oboljenja). Nazivlje koje se ovdje predlaže nije povezano samo s mehaničkim razlikovanjem već omogućuje razumijevanje postupaka odobravanja (boDMARD vs. bsDMARD), složenosti proizvodnje (npr. csDMARD vs. ksDMARD-ovi) i dugoročnog praćenja učinkovitosti i sigurnosti kao što su registri. Predloženo će nazivlje omogućiti i bolje buduće analize i usporedbu različitih grupa agenasa. Zaključno, predložena nova nomenklatura služi za jasnije definiranje DMARD-a.

**Frane Grubišić**

#### Izvor

Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:3-5.