

JNI 5 juin 2008

Quelle place pour un inhibiteur d'intégrase dans les stratégies actuelles ?



Jacques REYNES
(Montpellier)

Les questions sous-jacentes

- Dans quel paysage thérapeutique ?
- Quelles sont les situations thérapeutiques ?
- Quels sont, dans chaque situation, les stratégies actuelles et les besoins?
- Quelles sont les valeurs ajoutées/différentielles du raltégravir?
- Quelle(s) place(s) pour le raltégravir?

Antirétroviraux disponibles en France 2008

Inhibiteurs nucléos(t)idiques Transcriptase inverse	Inhibiteurs non nucléosidiques Transcriptase inverse	Inhibiteurs de la protéase
<ul style="list-style-type: none"> - AZT (Rétrovir) - D4T (Zérit) - Ddl (Videx) -3TC (Epivir) -FTC (Emtriva) - Abacavir (Ziagen) -Ténofovir (Viréad) 	<ul style="list-style-type: none"> - Névirapine (Viramune) -Efavirenz (Sustiva) -TMC 125 ou Etravirine (ATU) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ritonavir (Norvir) (booster) - Saquinavir (Invirase) - Indinavir (Crixivan) - Fosamprénavir (Telzir) - Atazanavir (Reyataz) - Lopinavir+ ritonavir (Kaletra) - Tipranavir (Aptivus) - Darunavir (Prezista)
Inhibiteur de fusion : T20-Enfuvirtide (Fuzeon)		
Inhibiteur de l'intégrase: Raltégravir (Isentress)		
Inhibiteur de CCR5: Maraviroc (Celsentri) (EAP)		

Dans quel paysage thérapeutique ?

- Les ARV disponibles

- 3 classes « classiques » avec des « nouveaux » :

- IP : tipranavir (foie et interactions), darunavir
 - INNTI : TMC125; TMC278 et les autres

- 3 classes « récentes » :

- T20 (mais injections)
 - Maraviroc (mais tropisme)
 - Raltégravir

- Futur antirétroviral assez lointain

- Futur immunothérapeutique ?

Quelles sont les circonstances thérapeutiques?

- **Situation « traitement initial »**
 - Ultra-précoce (primo-infection)
 - Précoce
 - Tardif (immunodépression sévère)
- **Situation virologique « contrôlée »**
 - Intolérance
 - Simplification
- **Situation virologique « non contrôlée »**
 - Inobservance
 - Echec virologique

Quels sont les stratégies actuelles et les besoins dans chaque situation ?

- **Situation « traitement initial »**
 - Primo-infection
 - Bénéfice ?, Durée ?
 - Activité dans différents compartiments
 - Précoce
 - Pour l'instant trithérapies recommandées « classiques » avec effets indésirables précoces et/ou tardifs
 - Simplicité (QD)
 - Tardif
 - Efficacité (résistance), tolérance, interactions
 - Reconstitution immunitaire, encéphalopathie

Quels sont les stratégies actuelles et les besoins dans chaque situation ?

- **Situation virologique « contrôlée »**
 - Intolérance
 - Contraintes de prise et injections
 - Troubles métaboliques et cardiovasculaires
 - Troubles digestifs, Troubles neuropsychiques
 - Simplification
 - QD, monothérapie IP

Quels sont les stratégies actuelles et les besoins dans chaque situation ?

- **Situation virologique « non contrôlée »**
 - Inobservance
 - QD, absence d'effets indésirables
 - Echech virologique
 - Optimisation maximale
 - Nouveaux Composés ou Classes

Quelles sont les valeurs ajoutées/différentielles du raltégravir?

- **Efficacité**

- Sur toutes les souches (R autres classes, R5 et X4)
- Puissance antirétrovirale majeure (2 log)
- Célérité antirétrovirale

- **Sécurité, praticabilité**

- Tolérance immédiate clinique et biologique parfaite
- Associativité / interaction

Quelle(s) place(s) pour le raltégravir ?

- **Situation « traitement initial »**

- Ultra-précoce: peut-être (à évaluer)
- Précoce: OUI vraisemblablement
- Tardif: OUI vraisemblablement

Confirmer tolérance, QD ?, partenaire(s):INTI, INNTI, IP

- **Situation virologique « contrôlée »**

- Intolérance, OUI vraisemblablement
- Simplification, OUI peut-être (en association)

- **Situation virologique « non contrôlée »**

- Echec virologique, OUI formellement (en association)

Quelle(s) place(s) pour le raltégravir ?

- Place majeure prise dans le paysage des prétraités
Paradoxe de l'efficacité et de la tolérance dans des situations désespérées
- Concept de substitution/ autres classes
- Effets comparatifs à long terme de nouvelles associations avec le raltégravir sur des critères composites: « bénéfice thérapeutique »



Merci !