

# Les inhibiteurs de protéase

Tristan Ferry

Assistant des Hôpitaux - Chef de Clinique des Universités

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

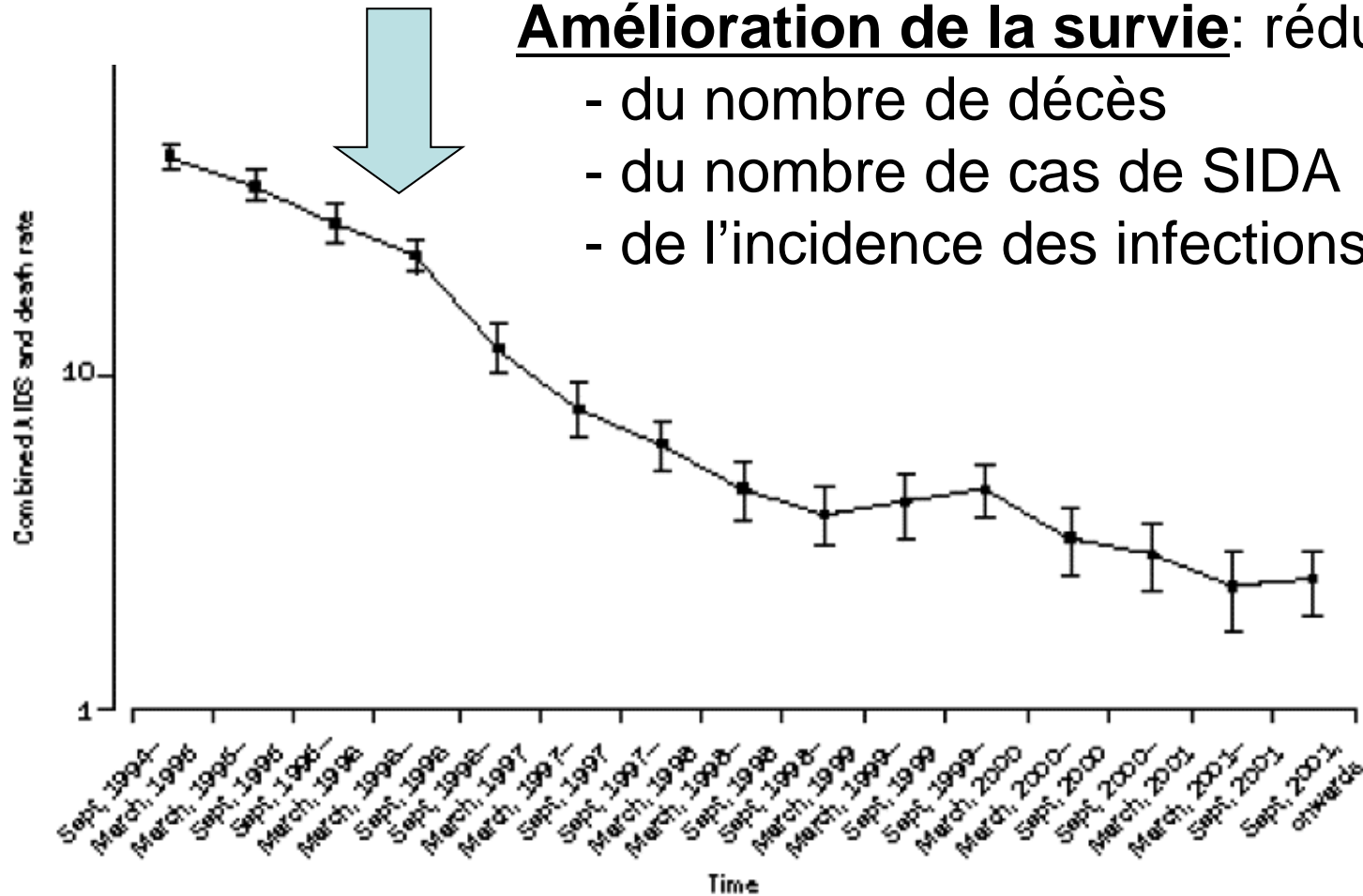
Hôpital de la Croix-Rousse

Lyon

# Les IP = la révolution de 1996....

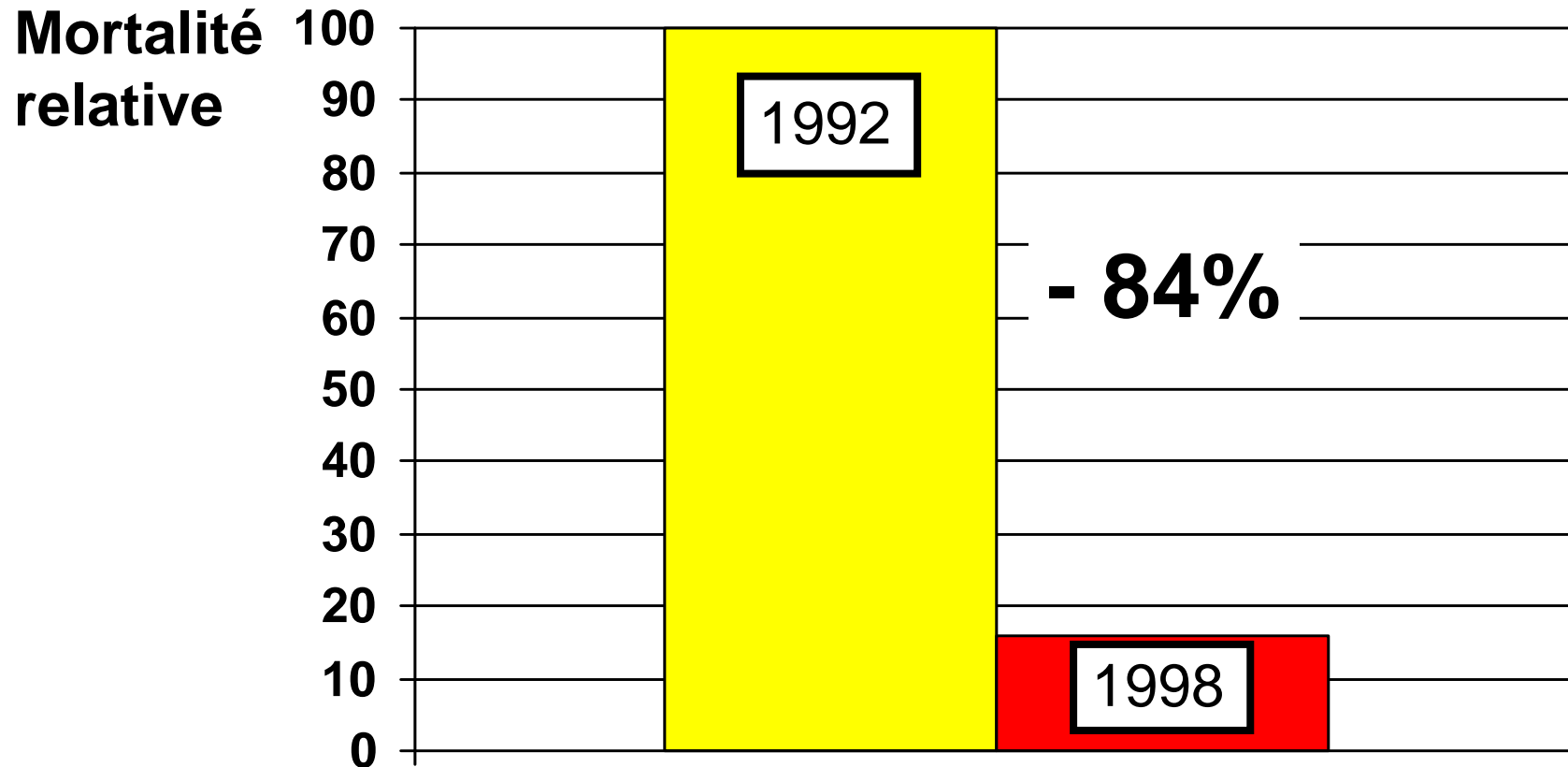
**Amélioration de la survie:** réduction de **80%**

- du nombre de décès
- du nombre de cas de SIDA
- de l'incidence des infections opportunistes



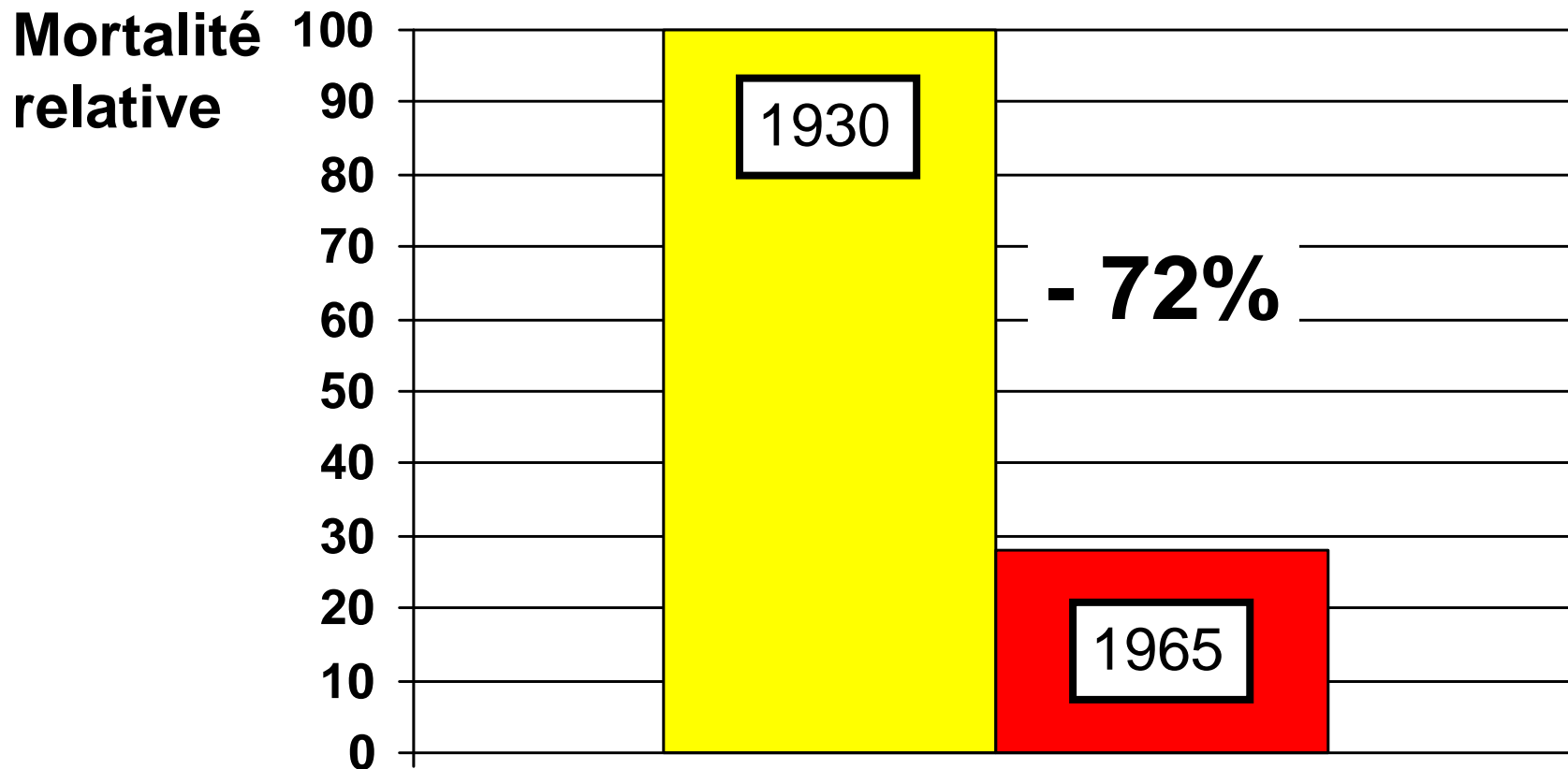
**Maladie Fatale → Maladie chronique**

# La révolution de HAART : Mortalité due au VIH/sida



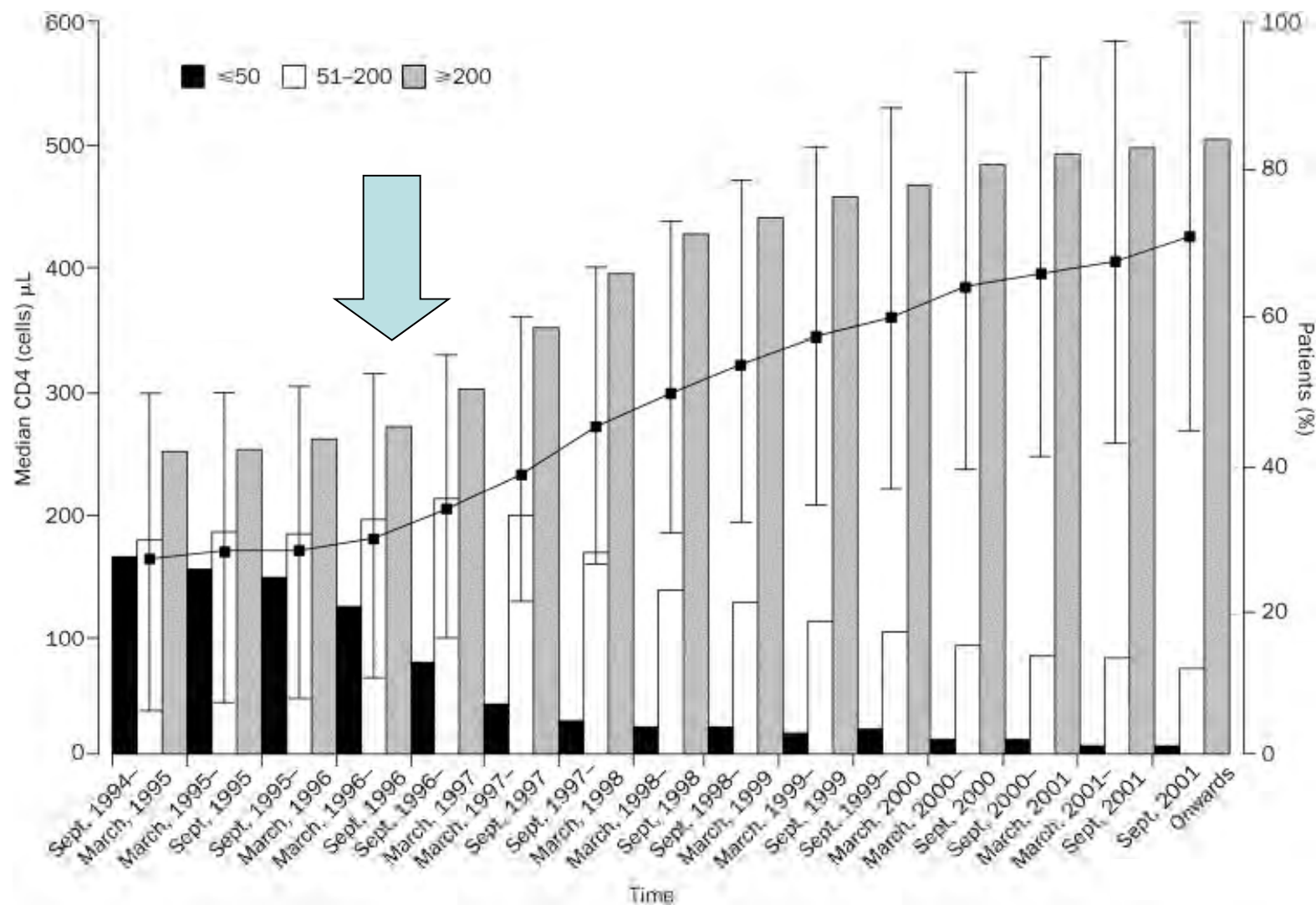
Référence: Swiss HIV Cohort, JAMA 1999; 282:2220

# Sepsis à *S. pneumoniae* Avant et après pénicilline

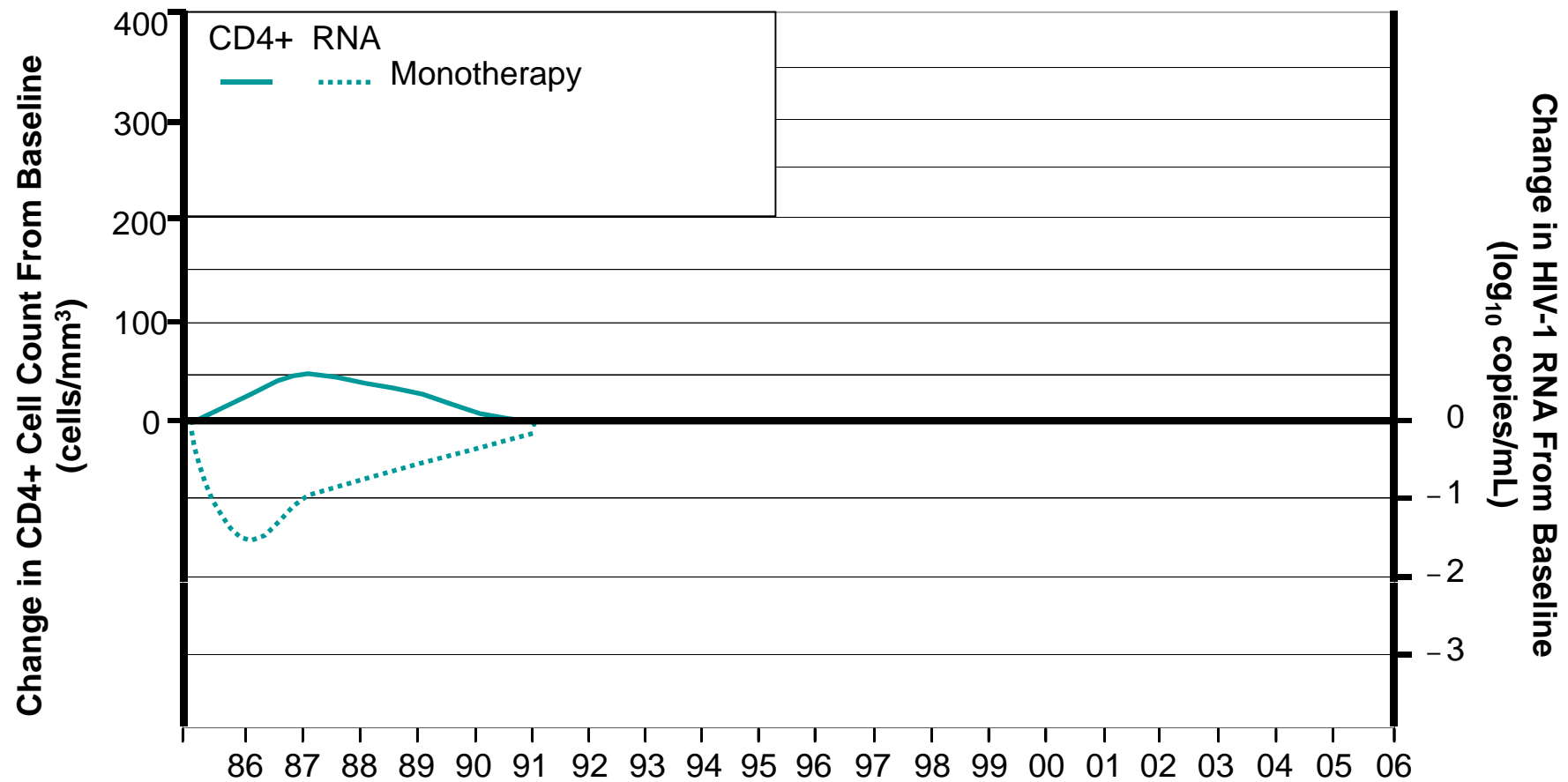


Reference: Ann. Intern. Med. 1964

# Les IP = la révolution de 1996....

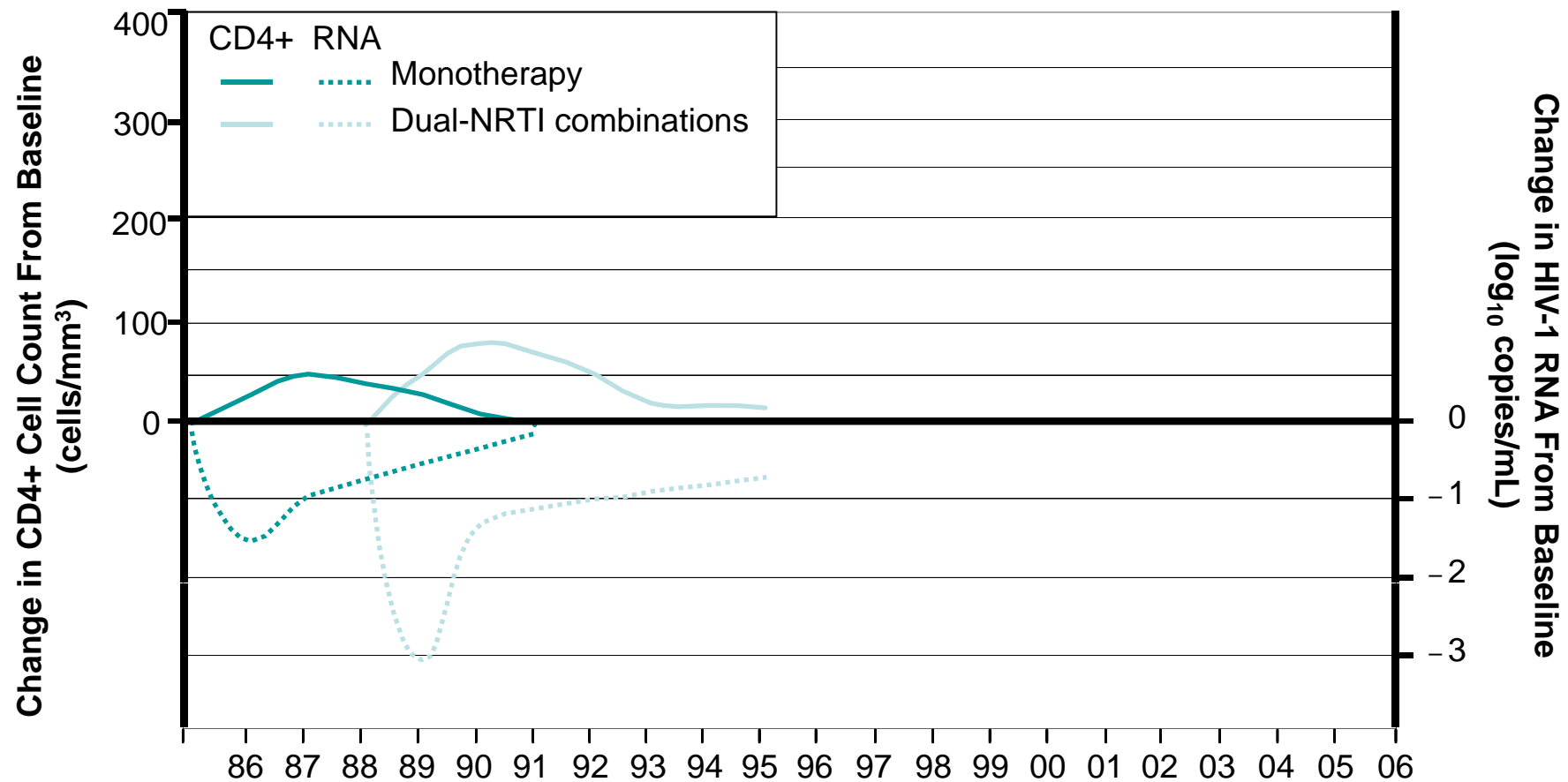


# Amélioration du pronostic grâce à l'évolution des thérapeutiques



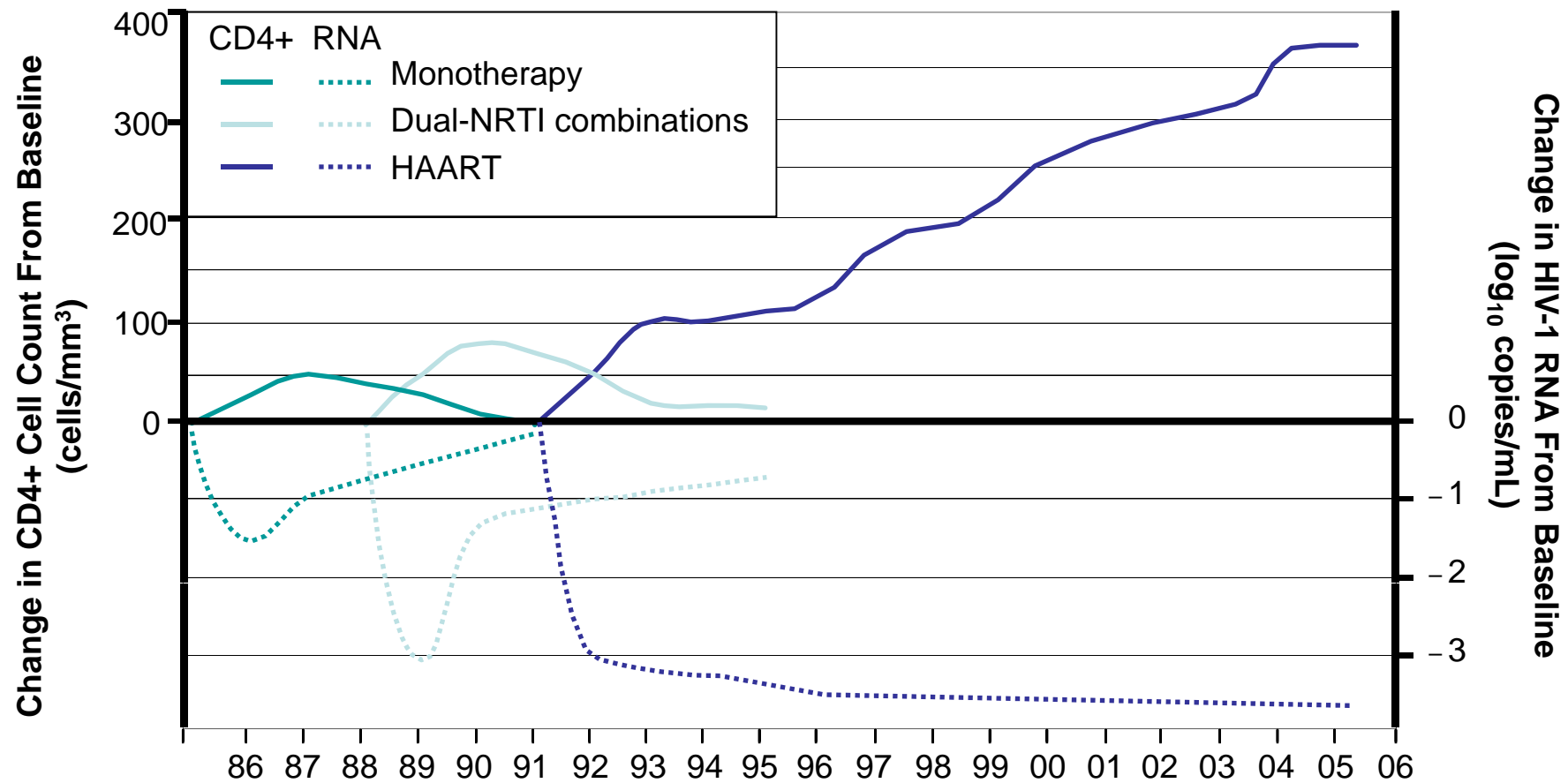
Adapté de CCO HIV

# Amélioration du pronostic grâce à l'évolution des thérapeutiques



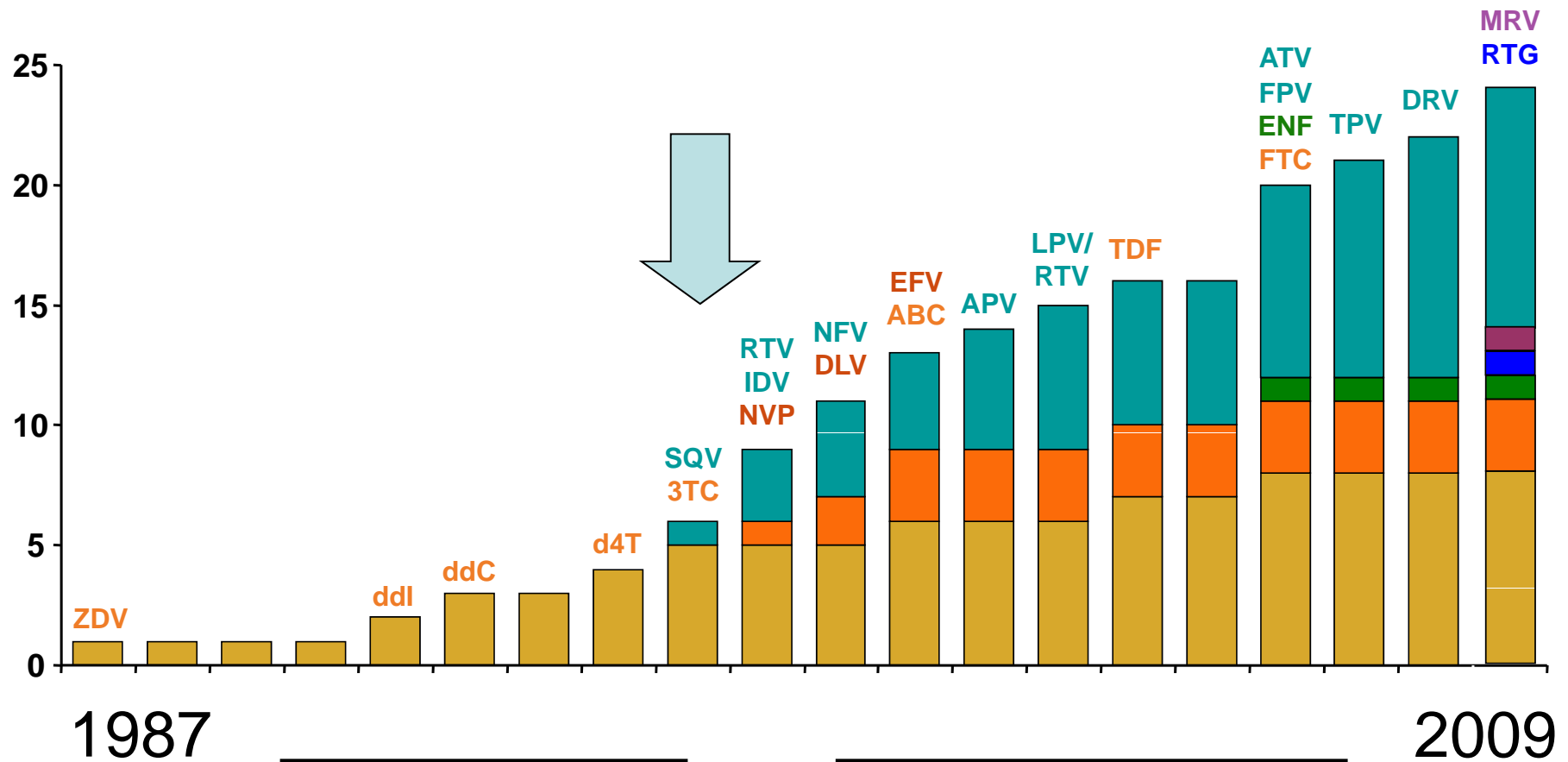
Adapté de CCO HIV

# Amélioration du pronostic grâce à l'évolution des thérapeutiques



Adapté de CCO HIV

# Les ARV depuis 1987...



1987

2009

**Efficacité partielle**  
**Résistance**

**HAART**  
**HIGHLY ACTIVE ART**

Adapté de CCO HIV

# Arsenal thérapeutique en 2011

## NRTIs

Abacavir (ABC)  
Didanosine (ddl)  
Emtricitabine (FTC)  
Lamivudine (3TC)  
Stavudine (d4T)  
Tenofovir (TDF)  
Zalcitabine (ddC)  
Zidovudine (ZDV)  
3TC/ABC  
3TC/ABC/ZDV  
3TC/ZDV  
FTC/TDF

## NNRTIs

Efavirenz (EFV)  
Nevirapine (NVP)  
Etravirine (ETV)\*

## PIs

Amprenavir (APV)  
Atazanavir (ATV)  
Fosamprenavir (FPV)  
Indinavir (IDV)  
Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)  
Nelfinavir (NFV)  
Ritonavir (RTV)  
Saquinavir (SQV hgc)  
Darunavir (DRV)\*  
Tipranavir (TPV)\*

## Fusion Inhibitors (FIs)

Enfuvirtide (ENF)

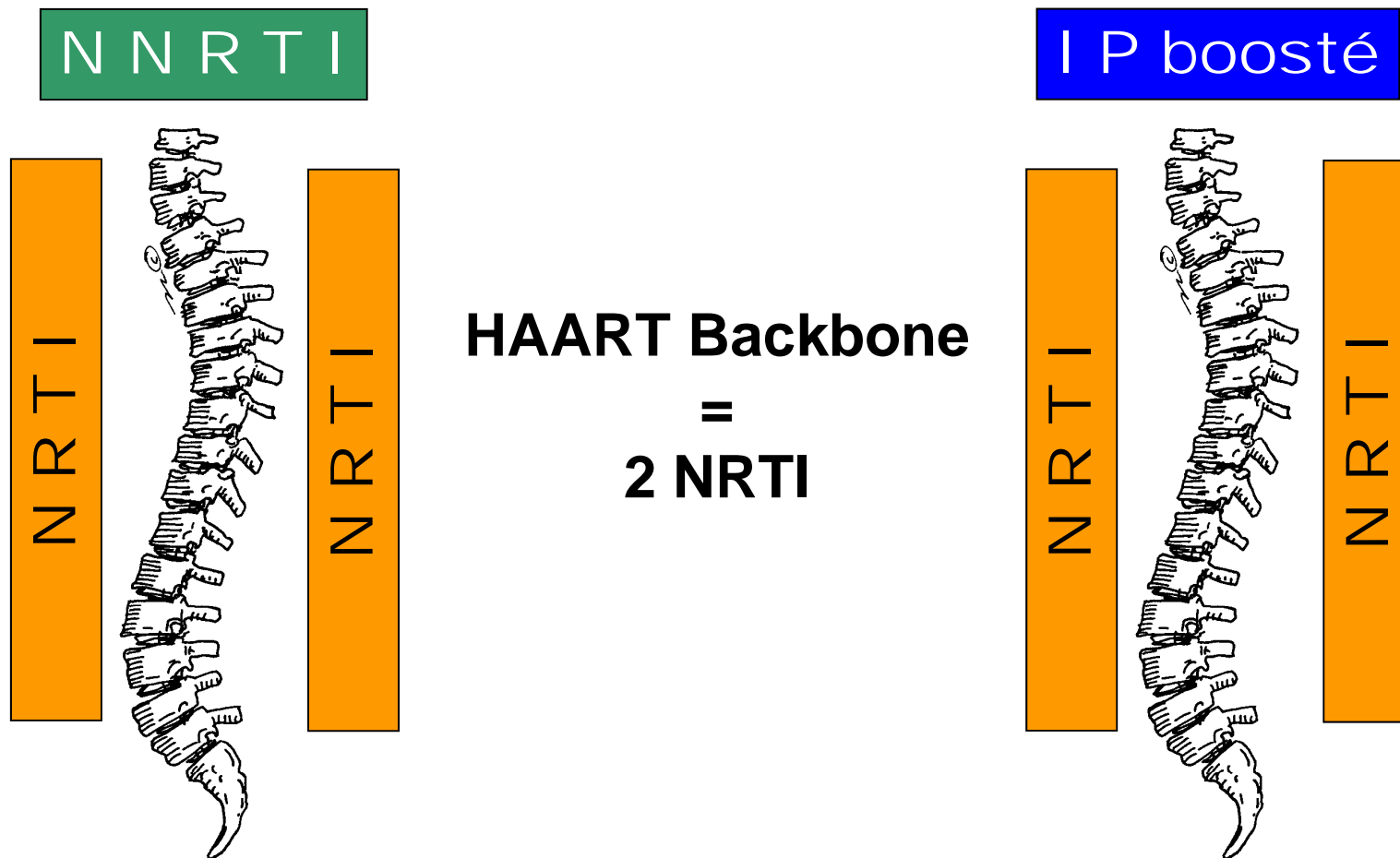
## Inhibiteur d'intégrase

Raltegravir (RTG)\*

## Inhibiteur du CCR5

Maraviroc (MRV)\*

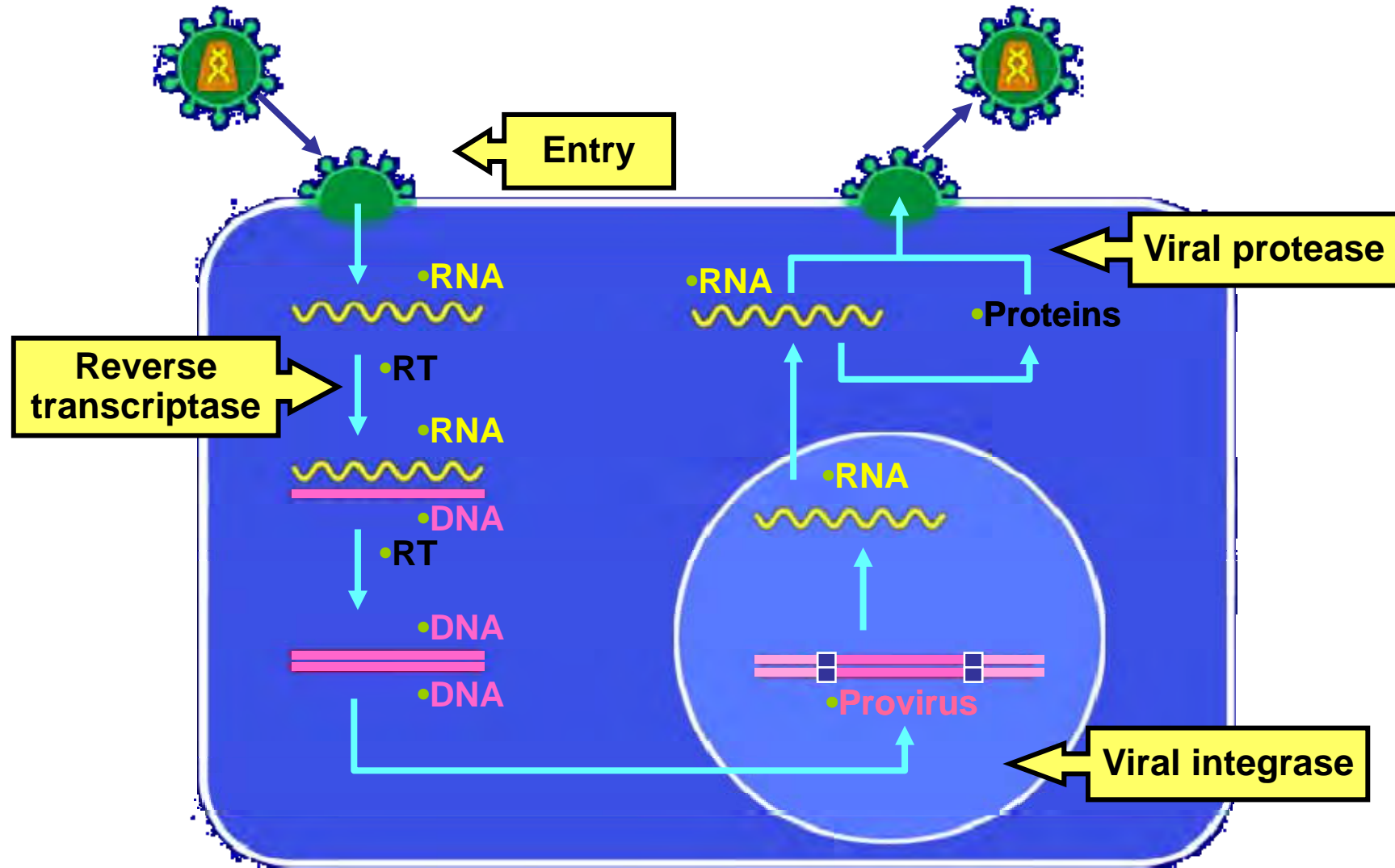
# La trithérapie ou HAART basée sur un “backbone” : association de 2 NRTI



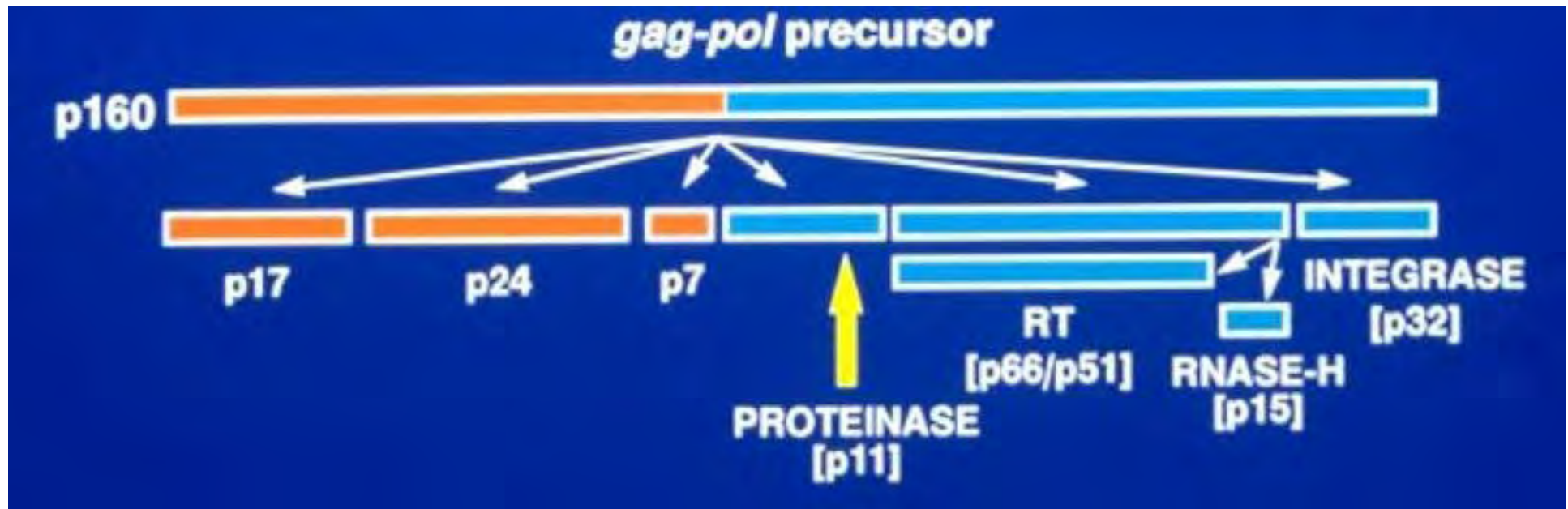
# Pharmacologie des IP

- Forte fixation aux protéines plasmatiques
- Demi-vie comprise entre 2 et 13 heures
- En partie métabolisés par les entérocytes puis par le foie par les cytochromes CYP3A (principalement le CYP3A4) pour lesquels ils ont une FORTE affinité
- Inhibiteurs des CYP3A
- Mieux absorbés avec les graisses
- Etat d'équilibre obtenu en 10-15 jours
- Pas d'adaptation de posologie si insuffisance rénale (élimination hépatique)
- A éviter lorsqu'il existe une insuffisance hépatique (patients coinfectés), dosage plasmatique recommandé

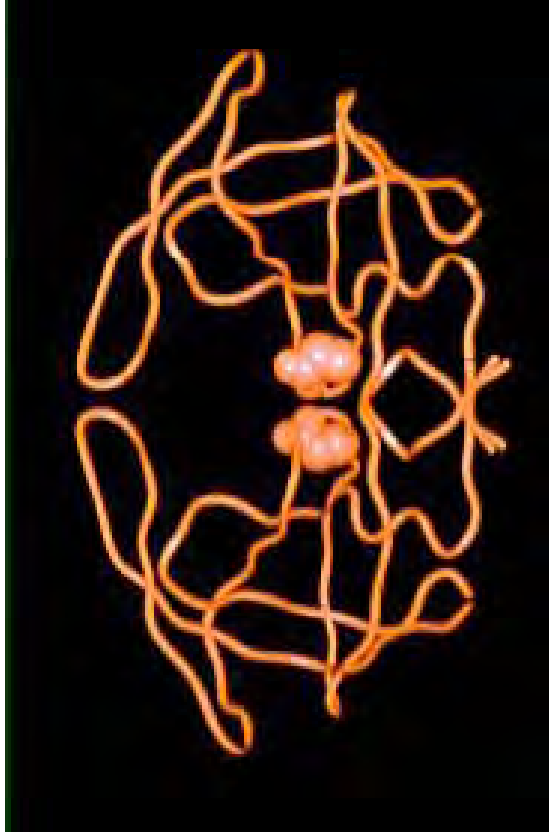
# Site d'action des IP



# Site d'action des IP



# Site d'action des IP

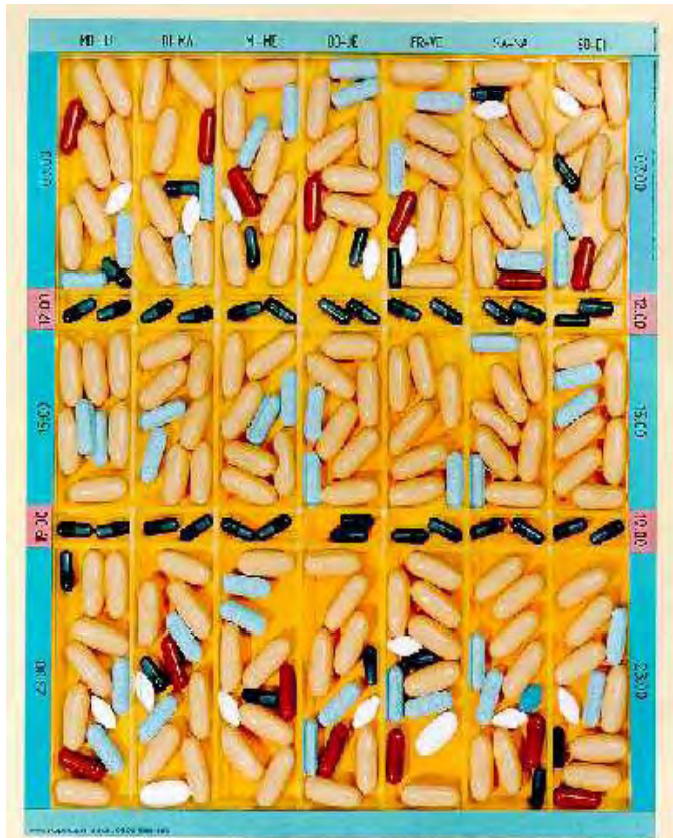


Protéase virale



Protéase virale avec un  
Inhibiteur de protéase

# Limites des premiers IP



- VOILÀ CE QU'UN MALADE DU SIDA DOIT AVALER CHAQUE SEMAINE,
- SANS GUERIR POUR AUTANT

**SQV**

**IDV**

**RTV**

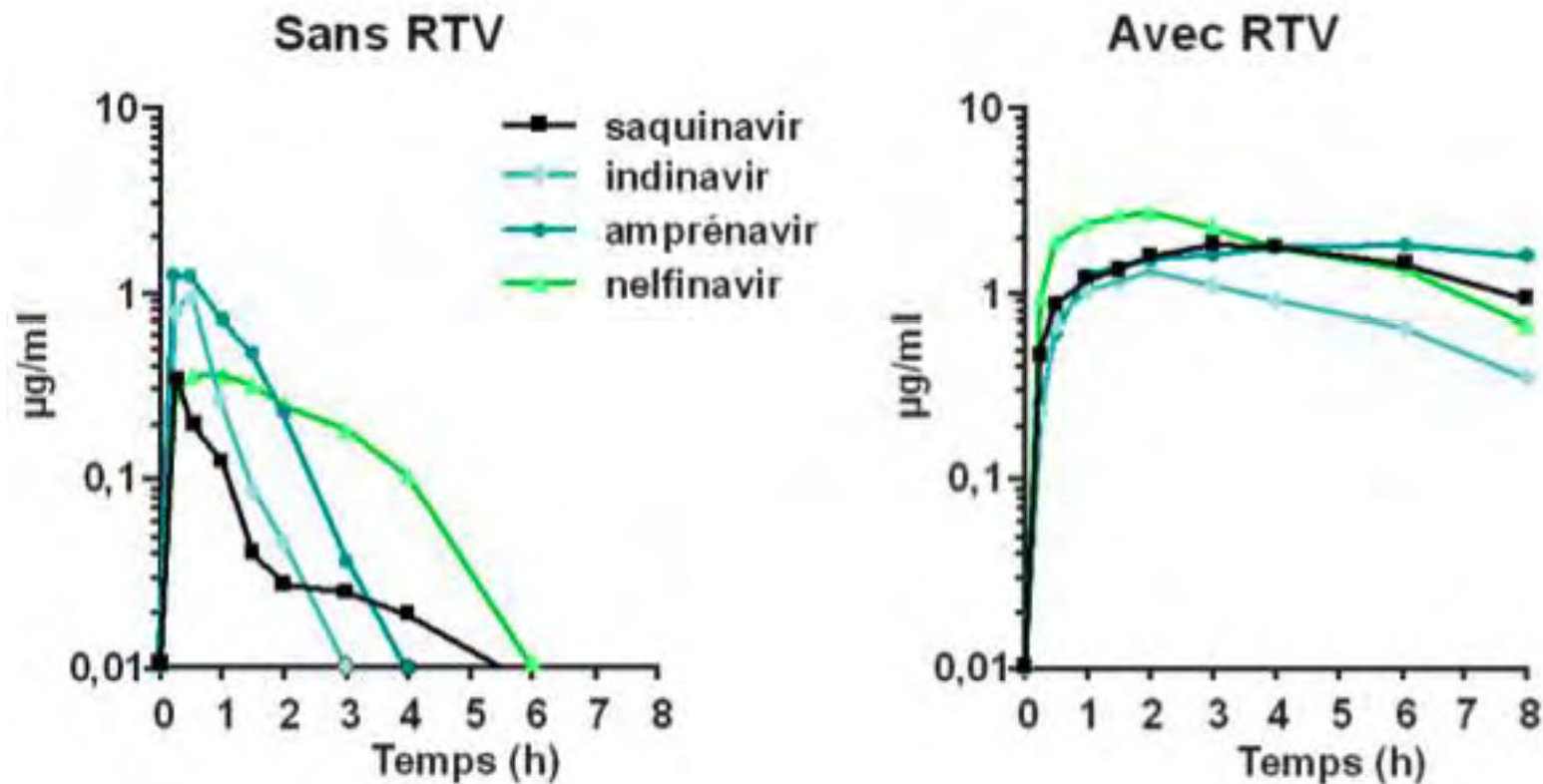
**NFV**

**APV**

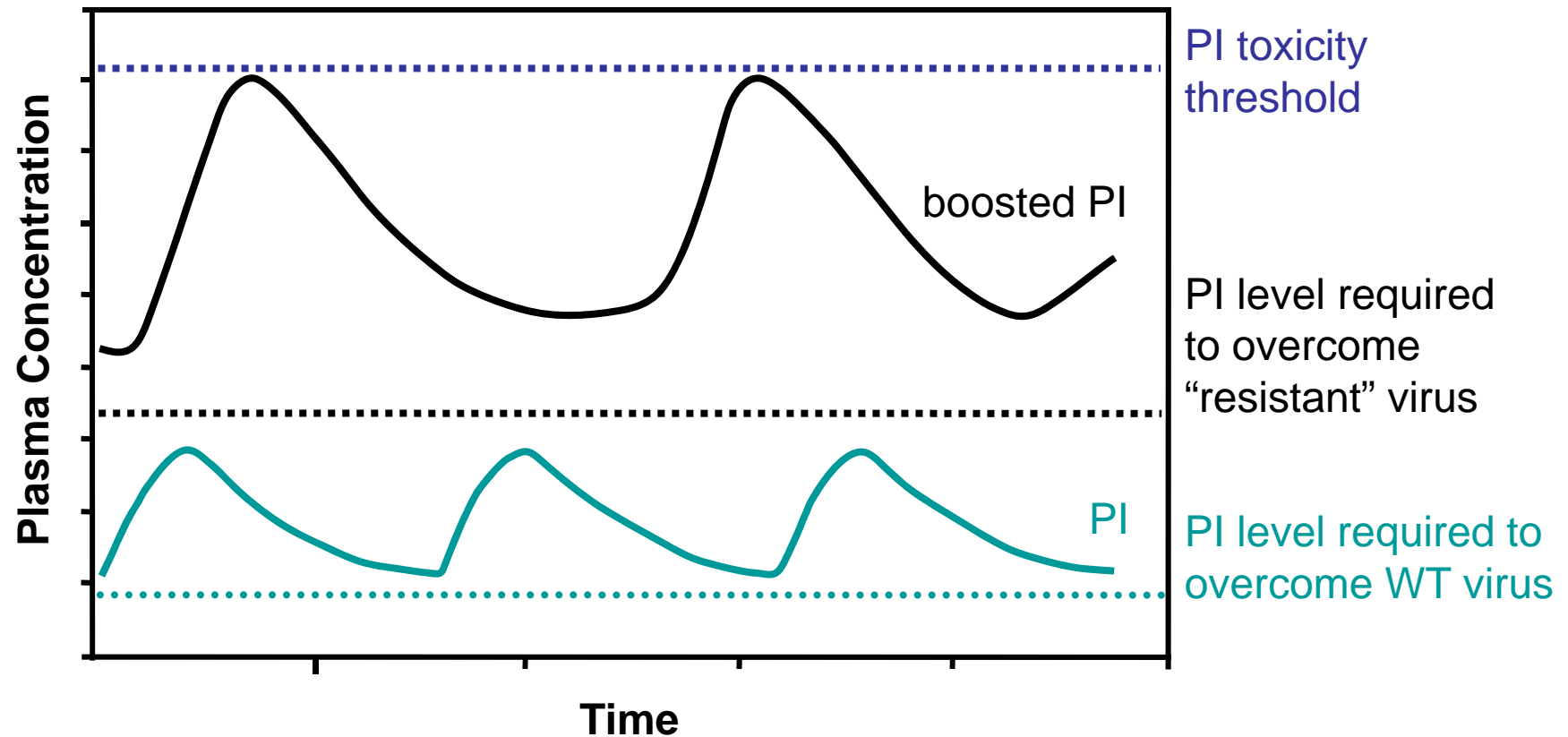
- Faible biodisponibilité
- Régimes complexes
- Nombre important de cp
- Efficacité incertaine
- Forte toxicité
- Résistance facilement inductible

# Utilisation du ritonavir comme booster

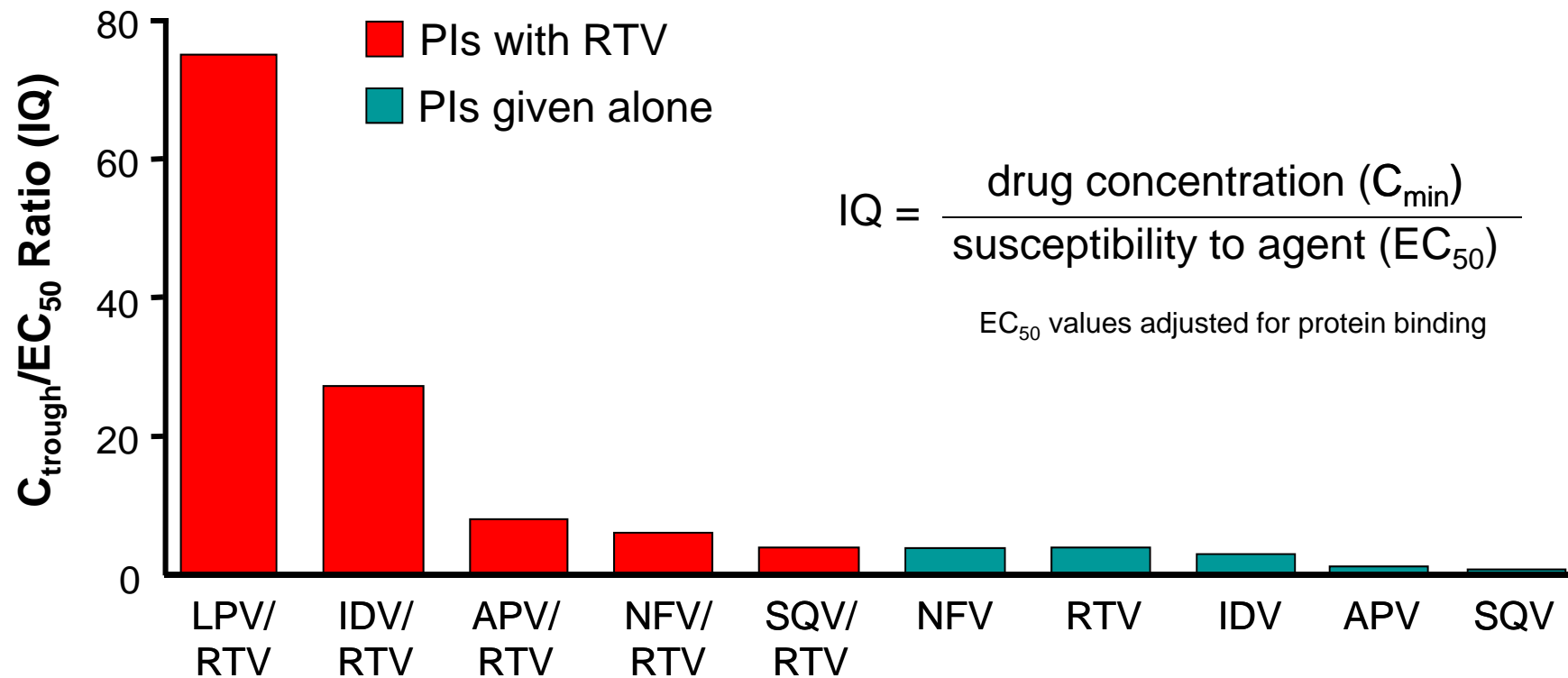
- Le ritonavir est le plus puissant inhibiteur du CYP3A4
- Augmente la concentration des autres IP lorsqu'il est utilisé à petites doses (100 mg/prise) en diminuant leur métabolisme par le CYP3A



# Effet du “boost” par le ritonavir



# Quotient inhibiteur des IP boostés vs IP non boostés



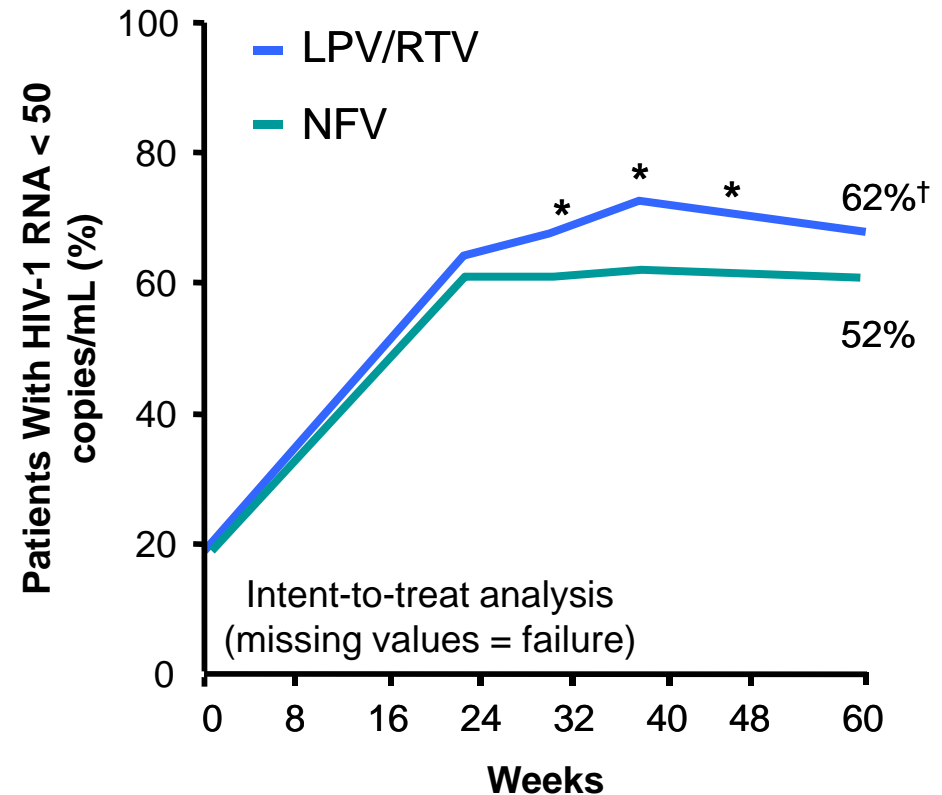
# Plus grande efficacité des IP boostés

## LOPINAVIR-RITONAVIR VERSUS NELFINAVIR FOR THE INITIAL TREATMENT OF HIV INFECTION

SHARON WALMSLEY, M.D., BARRY BERNSTEIN, M.D., MARTIN KING, PH.D., JOSÉ ARRIBAS, M.D., GILDON BEALL, M.D., PETER RUANE, M.D., MARGARET JOHNSON, M.D., DAVID JOHNSON, M.D., RICHARD LALONDE, M.D., ANTHONY JAPOUR, M.D., SCOTT BRUN, M.D., AND EUGENE SUN, M.D., FOR THE M98-863 STUDY TEAM\*

- Study M98-863

Le régime LPV/RTV a une efficacité supérieure et durable par rapport au régime NFV

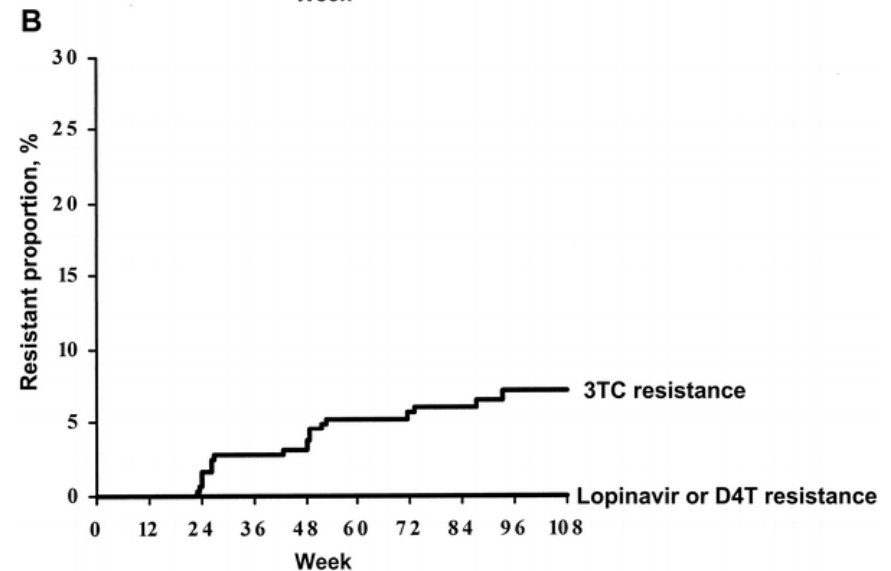
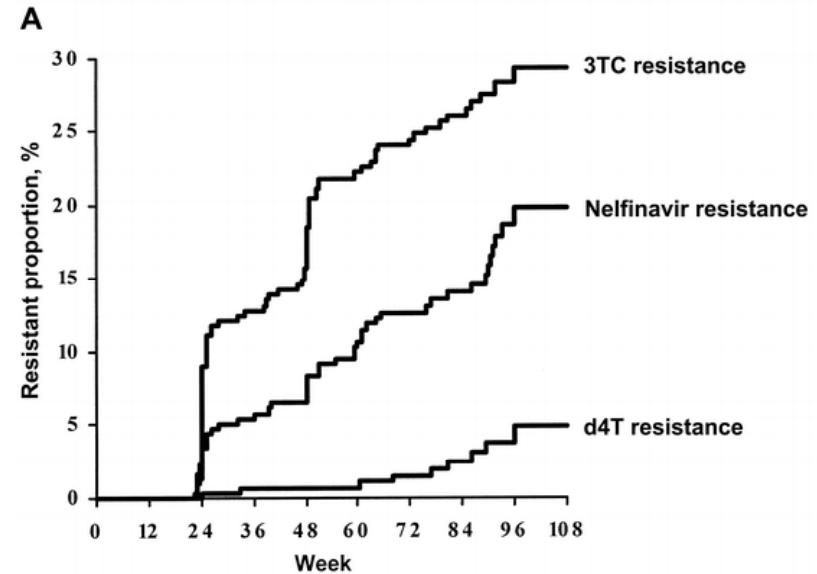


Walmsley S, et al. *N Engl J Med* 2002;346:2039-2046  
Ruane P, et al. IAS 2001. Abstract 6  
King MS, et al. 9th CROI. 2002. Abstract 470

\*P < .001 vs NFV  
†P < .05 vs NFV

# Incidence de la résistance après traitement initial par HAART avec IP boosté ou non

- Le boost réduit la survenue de résistance aux IP
- Le boost réduit également la survenue de résistance aux INRT



# Avantages des IP boostés

*IP de 2<sup>ème</sup> génération*

**LPV/RTV**

**ATV/RTV**

**FPV/RTV**

- Biodisponibilité améliorée par le ritonavir
- Régimes plus simples
- Nombre réduit de comprimés
- Efficacité prévisible
- Résistance négligeable chez les patients naïfs
- Meilleure activité sur les virus résistants
- Protège de l'acquisition de résistance au backbone
- Moins toxique

# Toxicité des IP

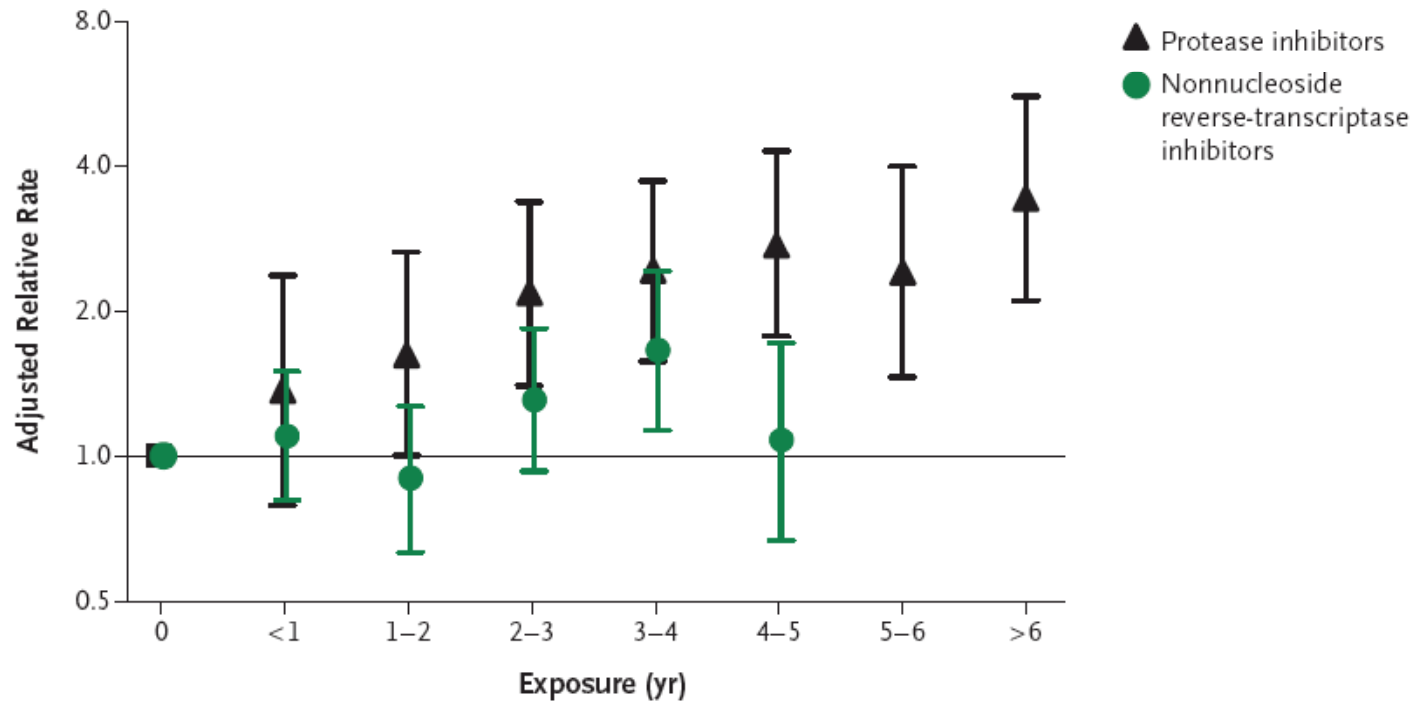
- Toxicité « familiale » +/- rencontrée avec tous les IP
  - Dyslipidémies
  - Hyperglycémie
  - Interactions médicamenteuses
  - Lipodystrophie
  - Troubles digestifs
- Toxicité spécifique à chacune des molécules

# Les IP augmentent le risque cardiovasculaire

## Class of Antiretroviral Drugs and the Risk of Myocardial Infarction

The DAD Study Group\*

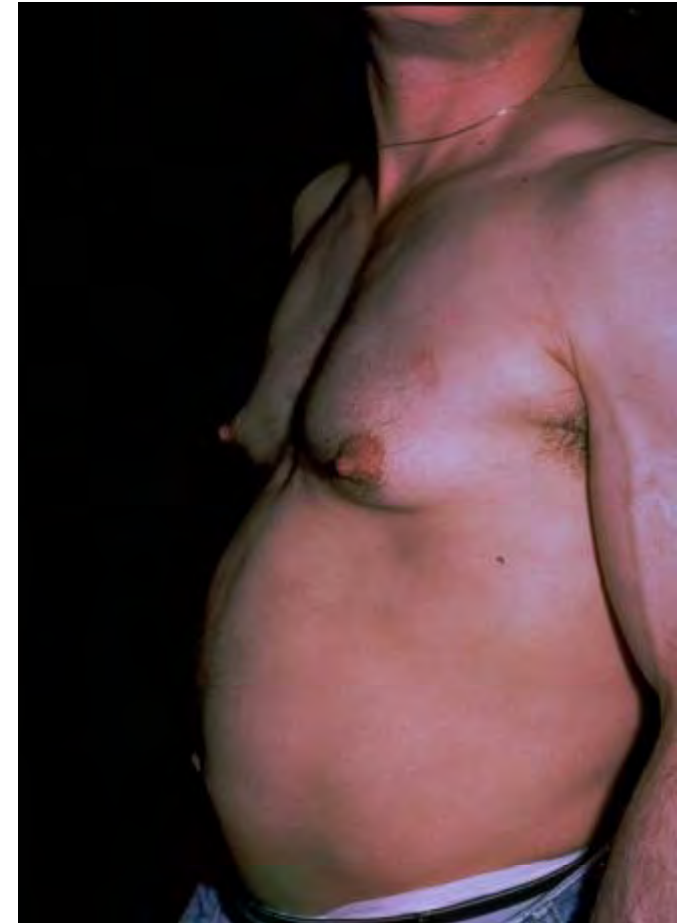
N Engl J Med 2007;356:1723-35



### CONCLUSIONS

Increased exposure to protease inhibitors is associated with an increased risk of myocardial infarction, which is partly explained by dyslipidemia. We found no evidence of such an association for nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors;

# Lipoatrophie - lipodystrophie



- **Lipo-atrophie:** NRTI (d4T > ddl > AZT, 3TC, abacavir), pas d'anomalies métaboliques. Toxicité mitochondriale

- **Lipodystrophie:** antiprotéases (IP) et anomalies métaboliques

# Lipoatrophie - lipodystrophie



Courtesy Bernard Hirschel et Alexandra Calmy, HCUGE

# Interactions médicamenteuses avec les IP

- Du fait de l'inhibition enzymatique du CYP3A des IP (du ritonavir et de l'IP associé), il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec de nombreux médicaments.
- L'association avec des médicaments à marge thérapeutique étroite doit être évitée:
  - **Associations contre-indiquées:**
    - cisapride (Prépulsid®), pimozide (Orap®) car risque de torsade de pointe
    - tous les dérivés de l'ergot de seigle car risque d'ergotisme
    - simvastatine et atorvastatine car risque accru de rhabdomyolyse
    - rifampicine
  - **Associations déconseillées :**
    - sildénafil (Viagra®), dose maxi 25 mg/48h
    - quinine
    - pilules faiblement dosées
    - antiacides (atazanavir et IPP)

# Interactions médicamenteuses avec les IP

welcome to the [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) website

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interaction Charts | News & Archive | About Us | Pharmacology Resources | Links | Meetings | TDM | Feedback | Home

Drug Interaction Charts

[Printable charts](#) | [View all](#) | [View all Protease Inhibitors](#) | [View all NNRTIs](#) | [Back to start](#)

Step 1	Searching by: <b>Atazanavir</b>	<a href="#">Amend selection</a>
Step 2	Searching by: <b>Gastrointestinal Agents (anti-emetics)</b>	<a href="#">Amend selection</a>
Step 3	Searching by: <b>Metoclopramide</b>	<a href="#">Amend selection</a>
<b>Step 4</b>	<b>View results</b>	

**Key to symbols:**

 **Protease Inhibitors**     **NNRTIs**    *Clicking on the symbol within a table will give further information on the interaction where available (Denoted by a darkened table cell).*

	These drugs should not be coadministered
	Potential interaction that may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
	No clinically significant interaction expected
	There are no clear data, actual or theoretical, to indicate whether an interaction will occur
n/a	Data not available

# IP boostés versus INNRTI

META-ANALYSE de 20 ESSAIS CLINIQUES 2001-2007

4560 patients : NNRTI ( CD4 : 250 ; CV 4,89 log )

3410 patients : IP boosté ( CD4 202 ; CV 4,85 log)

ECHEC VIROLOGIQUE (week 48) :

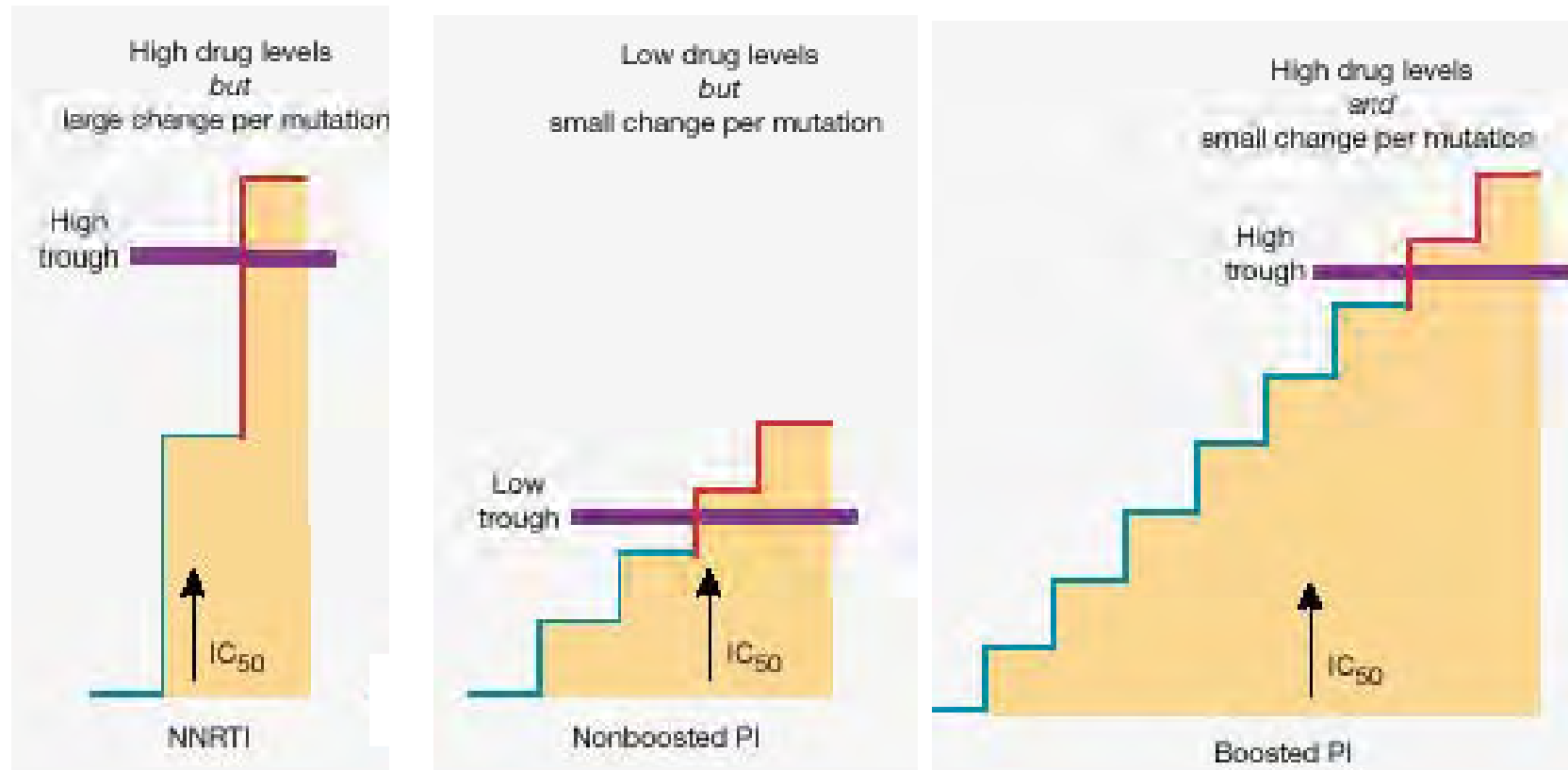
**4,9%** NNRTI vs **5,3%** IP boosté

Génotypage réalisé chez 80% des échecs

# IP boostés versus INNRTI

	NNRTI	IP boosté	
M184V	35,3%	21%	p < 0,001
K65R	5,3%	0%	P = 0,01
≥ 1 TAM	1,5%	0,6%	P = 0,62
Résistance	53%	0,9%	p < 0,001
IP ou NNRTI			

# IP boostés versus INNRTI



—————→  
Increasing number of mutations

## La barrière génétique

# Résistance aux IP

- Liée à la sélection de quasi-espèces virales
- Deux types de mutation :
  - **Mutations primaires**
    - Spécifiques d'un IP donné
    - 1 seule mutation suffisante pour conférer la résistance
    - Surtout observées avec les IP non boostés
  - « **Cross-class** » mutations
    - Effet classe
    - Plusieurs mutations nécessaires pour conférer la résistance

# Mutations de la protéase associées à la résistance

<b>FPV/RTV</b> 700/100 mg BID	<ul style="list-style-type: none"><li>• I50V</li><li>• V32I and I47A/V [2, 13, 14]</li><li>• At least 4 mutations among: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V, L90M [2, 20]</li></ul>
<b>LPV/r</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• At least 6 mutations among : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71V/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M [3, 4, 5, 21]</li><li>• I47A [15, 16]</li><li>• L76V [18, 19]</li></ul>
<b>ATV/RTV</b> 300/100 mg QD	<ul style="list-style-type: none"><li>• I50L [6]</li><li>• At least 3 mutations among: L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, I84V, I85V, L90M [7, 12, 22]</li></ul>

Les différents IP  
de seconde génération  
utilisables en 2011

# Lopinavir/r (Kaletra®)

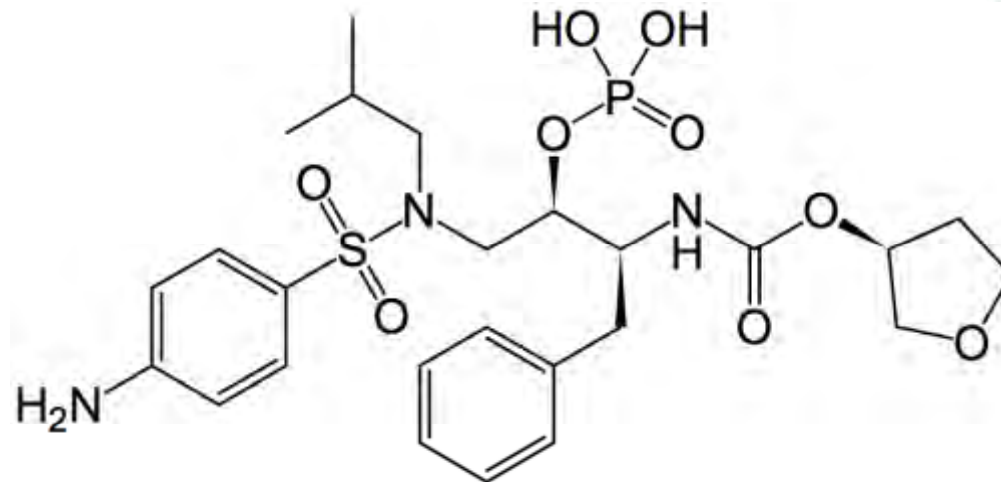
- Largement utilisé depuis 2000
- Considéré comme l'IP de référence (utilisé comme comparateur dans les essais évaluant les nouveaux IP)
- 2 cp 200 mg/50 mg **2x/j**



- Toxicité spécifique :
  - Troubles digestifs particulièrement fréquents
  - Hypertriglycéridémie parfois majeure
- En cas d'échappement virologique, les mutations de résistance ne sont sélectionnés que lentement

# Fosamprenavir (Telzir®)

- Prodrogue de l'amprénavir
- 1 cp 700 mg + 1 cp 100 mg ritonavir **2x/j**
- Très bien absorbé aussi en dehors des repas
- Toxicité spécifique : rash
- Adaptation au score de Child-Pugh



# The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial

Joseph Eron Jr, Patrick Yeni, Joseph Gathe Jr, Vicente Estrada, Edwin Dejesus, Schlomo Staszewski, Philip Lackey, Christine Katlama, Benjamin Young, Linda Yau, Denise Sutherland-Phillips, Paul Wannamaker, Cindy Vavra, Lisa Patel, Jane Yeo, and Mark Shaefer, for the KLEAN study team\*

Lancet 2006; 368: 476-82

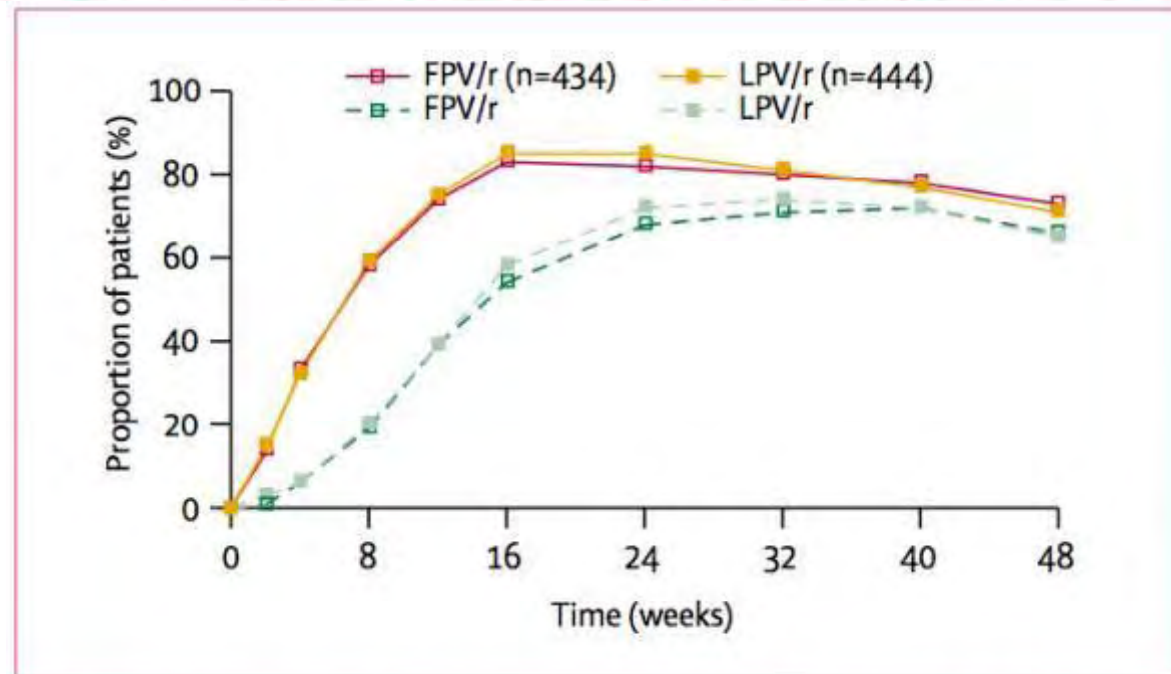


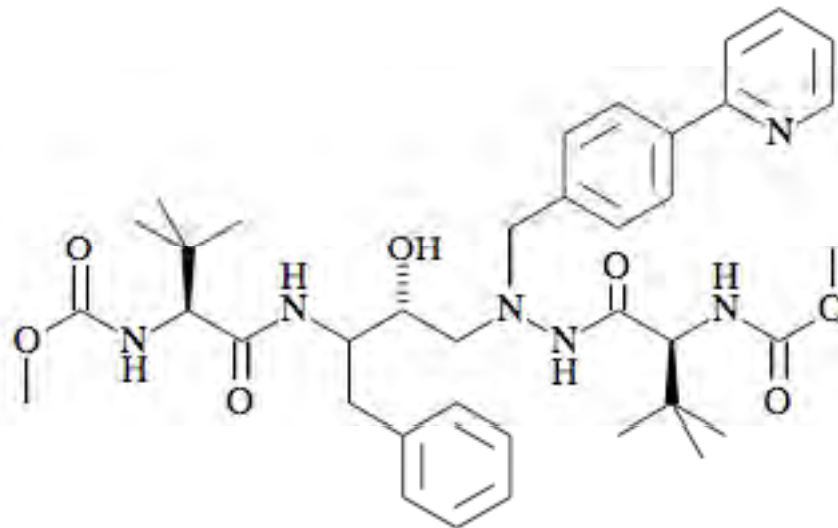
Figure 2: Proportions of patients with HIV-1 RNA <400 copies per mL (solid line) and <50 copies per mL (dashed line); ITT-E, TLOVR analysis

**Interpretation** Fosamprenavir-ritonavir twice daily in treatment-naive patients provides similar antiviral efficacy, safety, tolerability, and emergence of resistance as lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine.

# Atazanavir (Reyataz®)



- Le premier IP en **1 prise par jour**
- 1 cp 300 mg + 1 cp 100 mg ritonavir **1x/j**
- Toxicité spécifique : hyperbilirubinémie libre
- Mutation primaire I50L (pas de résistance croisée)



# Atazanavir (Reyataz®)

- Aussi bonne efficacité virologique que l'efavirenz avec moins de dyslipidémie

**Squires et al. *J AIDS* 2004;36:1011-9**

- Peu de dyslipidémie et d'insulinorésistance

**Noor et al. *AIDS* 2004;18:2137-44**

- Amélioration du profil lipidique lorsqu'un autre IP est switché pour l'atazanavir

**Gatell et al. *CID* 2007;44:1484-92**

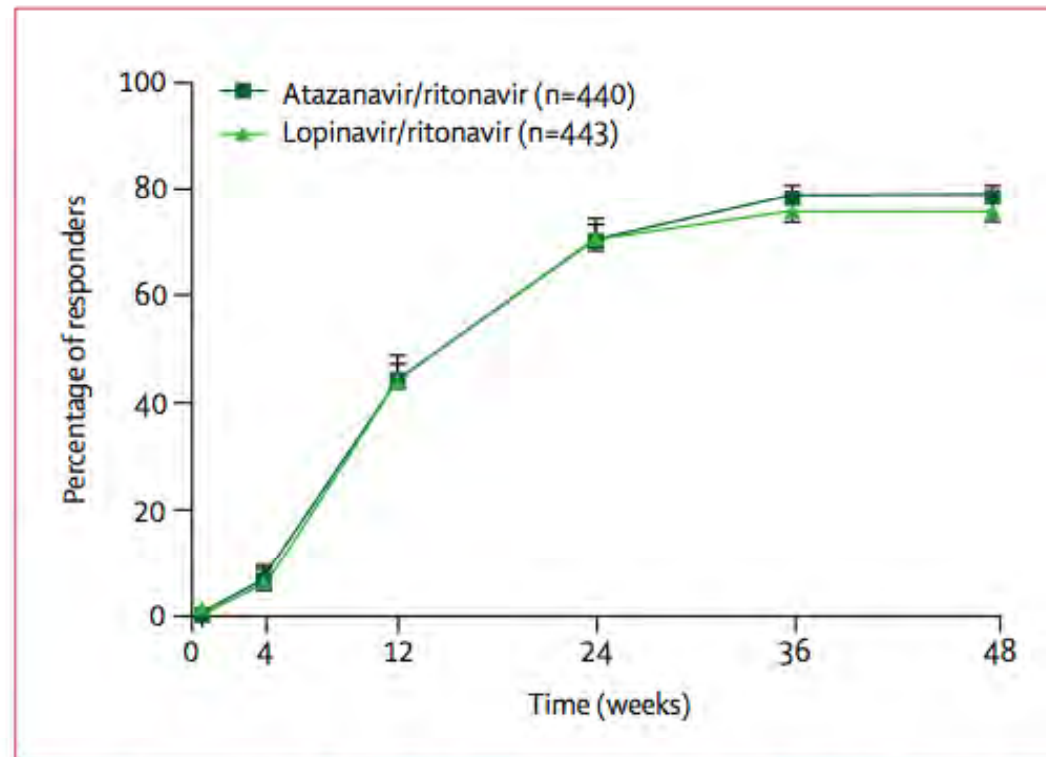
- Comparable chez le naïf au LPV/r

**Molina et al. *Lancet* 2008;372:646-55**

# Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study

Jean-Michel Molina, Jaime Andrade-Villanueva, Juan Echevarria, Ploenchan Chetchotisakd, Jorge Corral, Neal David, Graeme Moyle, Marco Mancini, Lisa Percival, Rong Yang, Alexandra Thiry, Donnie McGrath, for the CASTLE Study Team\*

Lancet 2008; 372: 646-55



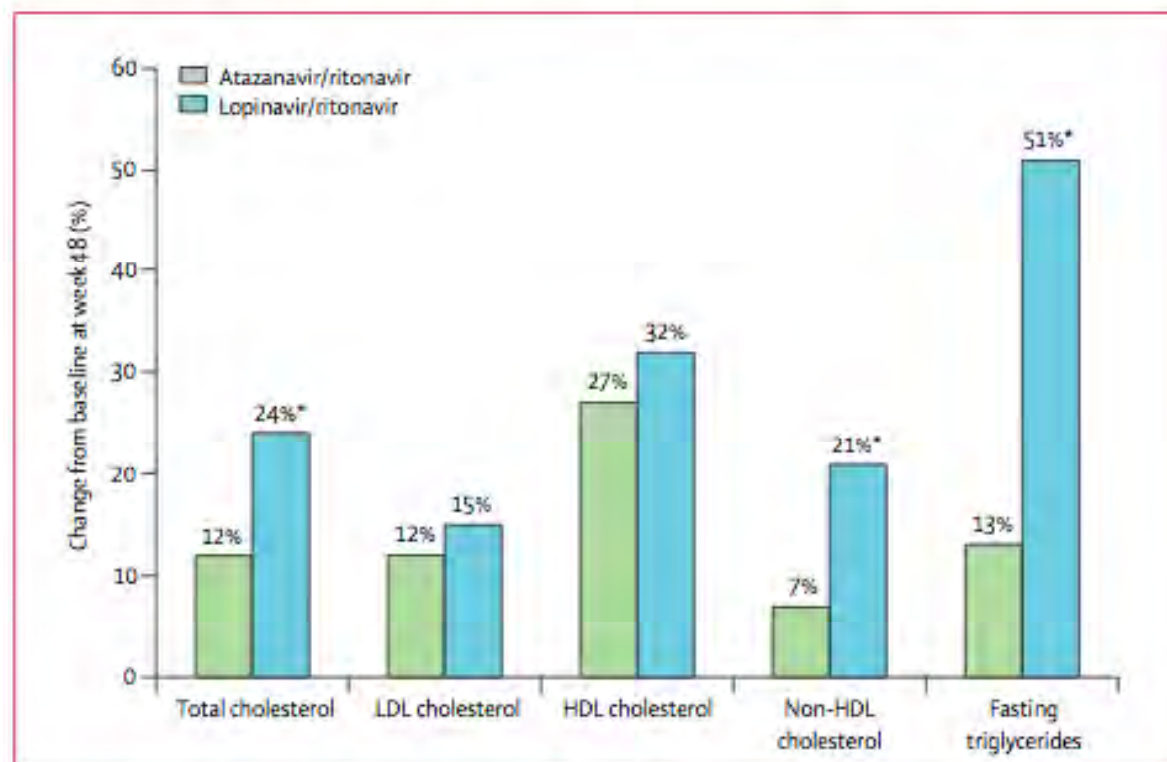
**Figure 2: Proportion of patients with HIV RNA below 50 copies per mL at week 48 (ITT; CVR, NC=F analysis)**

Error bars are SE.

	Atazanavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavir
Total bilirubin elevation ( $\geq 2.6 \times \text{ULN}$ )	146/435 (34%)	1/431 (<1%)
Alanine aminotransferase increase ( $\geq 5.1 \times \text{ULN}$ )	8/435 (2%)	6/431 (1%)
Aspartate aminotransferase increase ( $\geq 5.1 \times \text{ULN}$ )	9/435 (2%)	2/430 (<1%)
Total cholesterol ( $\geq 240$ mg/dL)	30/434 (7%)	77/428 (18%)
Triglycerides ( $\geq 751$ mg/dL)	2/434 (<1%)	15/428 (4%)

Data are n/N (%). ULN=upper limit of normal.

**Table 5:** Selected grade 3-4 laboratory abnormalities in  $\geq 2\%$  patients through week 48



**Figure 5:** Percentage change in fasting lipids over 48 weeks (last observation carried forward)

\* $p < 0.0001$ .

**Interpretation** In treatment-naive patients, atazanavir/ritonavir once-daily demonstrated similar antiviral efficacy to lopinavir/ritonavir twice-daily, with less gastrointestinal toxicity but with a higher rate of hyperbilirubinaemia.

# Atazanavir non boosté

## Pourquoi ?

Permet d'utiliser un régime avec un IP en limitant au maximum les troubles lipidiques (épargne de ritonavir)

Evite au maximum les interactions avec le CYP3A

Limite l'hyperbilirubinémie liées à l'ATZ

## Mais...

**AI424-089: Similar Virologic Efficacy With Boosted vs Unboosted Atazanavir in Therapy-Naive Patients at Week 96, but More Virologic Failures With Unboosted Regimen.**

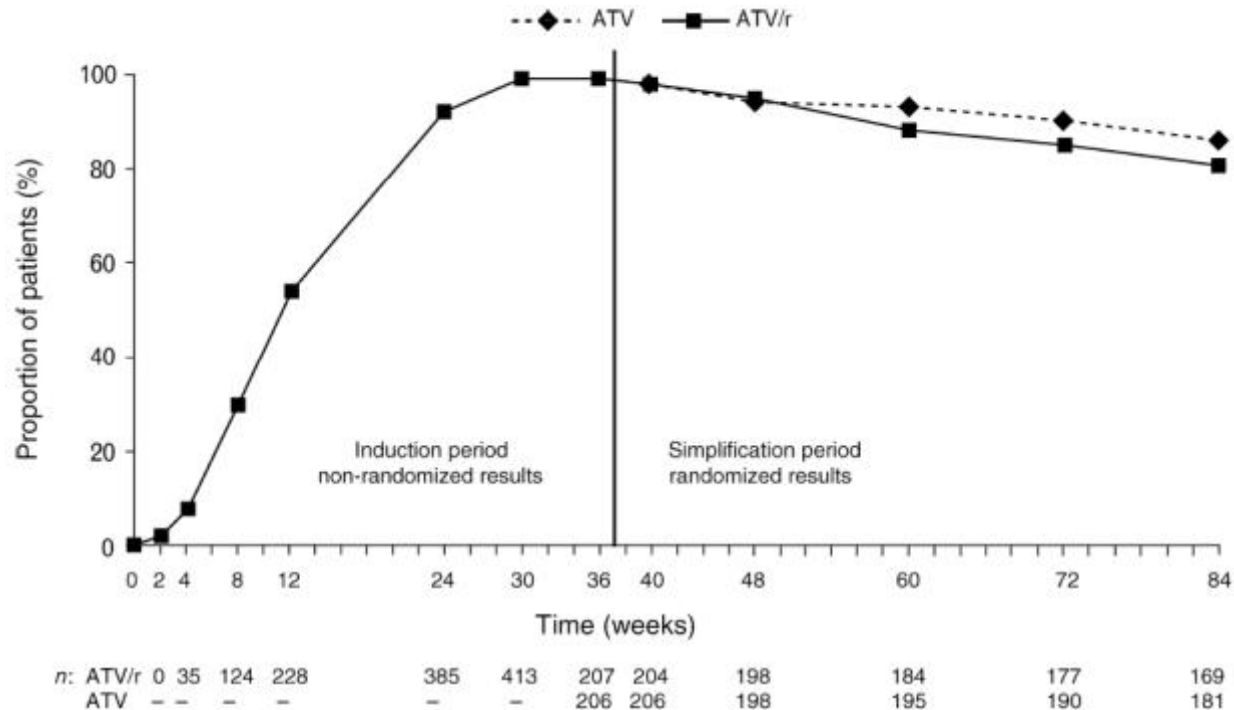
**IAS 2007**

## H-204 - Sustained Virologic Efficacy of Atazanavir (ATV) Versus Atazanavir/Ritonavir (ATV/r), Each in Combination with Abacavir/Lamivudine (ABC/3TC) over 120 Weeks: The ARIES Trial

K. SQUIRES<sup>1</sup>, E. DEJESUS<sup>2</sup>, N. BELLOS<sup>3</sup>, D. WARD<sup>4</sup>, D. MURPHY<sup>5</sup>, H. ZHAO<sup>6</sup>, L. PATEL<sup>6</sup>, L. ROSS<sup>6</sup>, P. WANNAMAKER<sup>6</sup>, M. SHAEFER<sup>7</sup>;

<sup>1</sup>Thomas Jefferson Univ., Philadelphia, PA, <sup>2</sup>Orlando Immunology Ctr., Orlando, FL, <sup>3</sup>Southwest Infectious Disease Associates, Dallas, TX, <sup>4</sup>Dupont Circle Physicians Group, Washington, DC, <sup>5</sup>Clinique Med.e L'Actuel, Montreal, Canada, <sup>6</sup>GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, <sup>7</sup>ViiV Hlth.care, Research Triangle Park, NC.

**Background:** The ARIES trial demonstrated the non-inferiority of ATV to ATV/r, both with ABC/3TC over 84 weeks after induction with ATV/r + ABC/3TC; an extension to 144 weeks was added to assess long-term efficacy and safety.



# Les IP de dernière génération

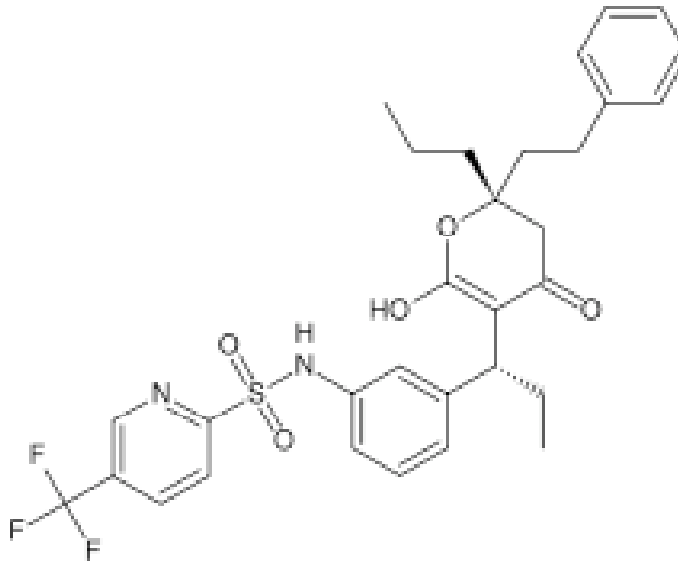
**TPV/RTV**

**DRV/RTV**

- Conservent une activité antivirale en présence de mutation conférant une résistance aux autres IP
- Nécessitent d'être boosté par le ritonavir
- Ont démontré une efficacité chez le patient expérimenté

# Tipranavir (Aptivus®) chez le naïf

- Efficacité moins bonne du tipranavir boosté que celle du Lopinavir/r
- Essai 1182 33 conduit chez les patients naïfs arrêté en raison d'une efficacité virologique et d'une tolérance (hépatique) moindres
  - **NE DOIT PAS ETRE UTILISE CHEZ LE NAÏF**



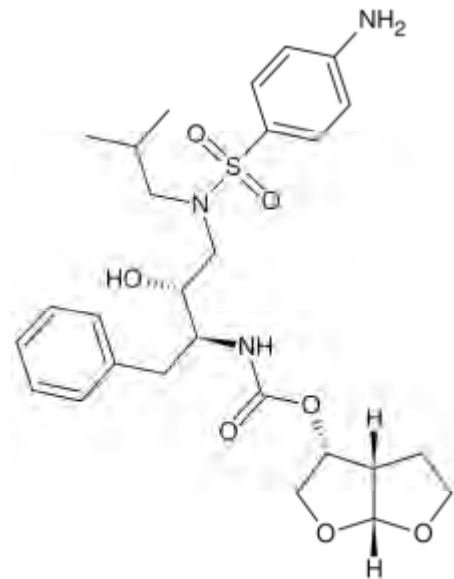
# Toxicité spécifique du tipranavir

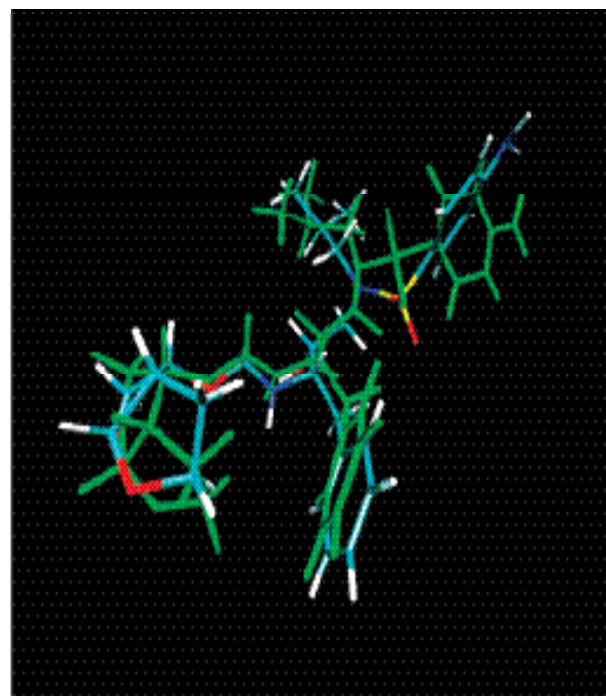
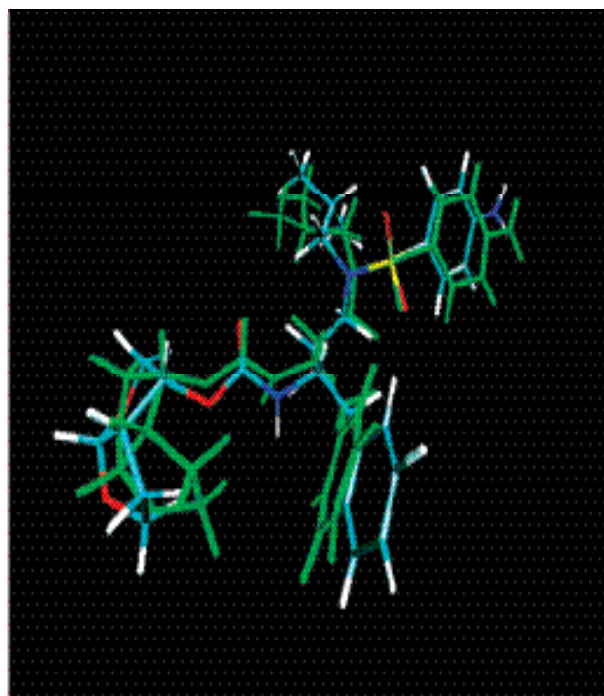
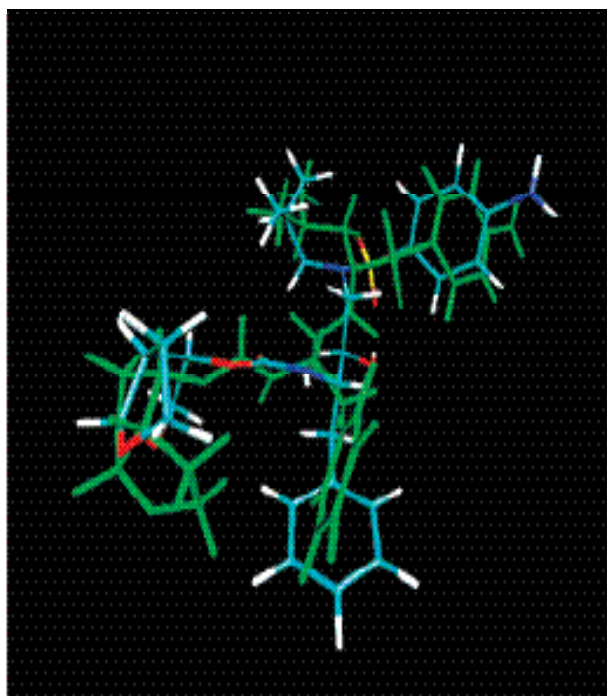
- Le tipranavir a été associé à
  - Hépatotoxicité :
    - Hépatites cliniques et décompensation de cirrhose avec décès
    - Plus de cytolysse hépatique chez les patients recevant TPV/r dans RESIST 1 and 2; Attention aux co-infection VHB et/ou VHC
  - Hémorragie intracrânienne
    - 13 patients recevant TPV/r ont présenté une hémorragie cérébrale fatale ou non; Attention si antiagrégant, anticoagulant, risque de trauma, chirurgie, etc.

# Darunavir (Prézista®) - TMC-114

- Une affinité très forte pour la protéase par rapport aux autres IP
  - jusqu'à 100 fois supérieure pour les virus sauvages !!!
  - 1.5 fois supérieure pour les virus multirésistants
- Sélection de mutations plus difficile
- Une puissance élevée, Grande flexibilité, 2 énantiomères = 2 cibles
- Naïfs : 800/100 1x/j, Expérimentés : 600/100 2x/j

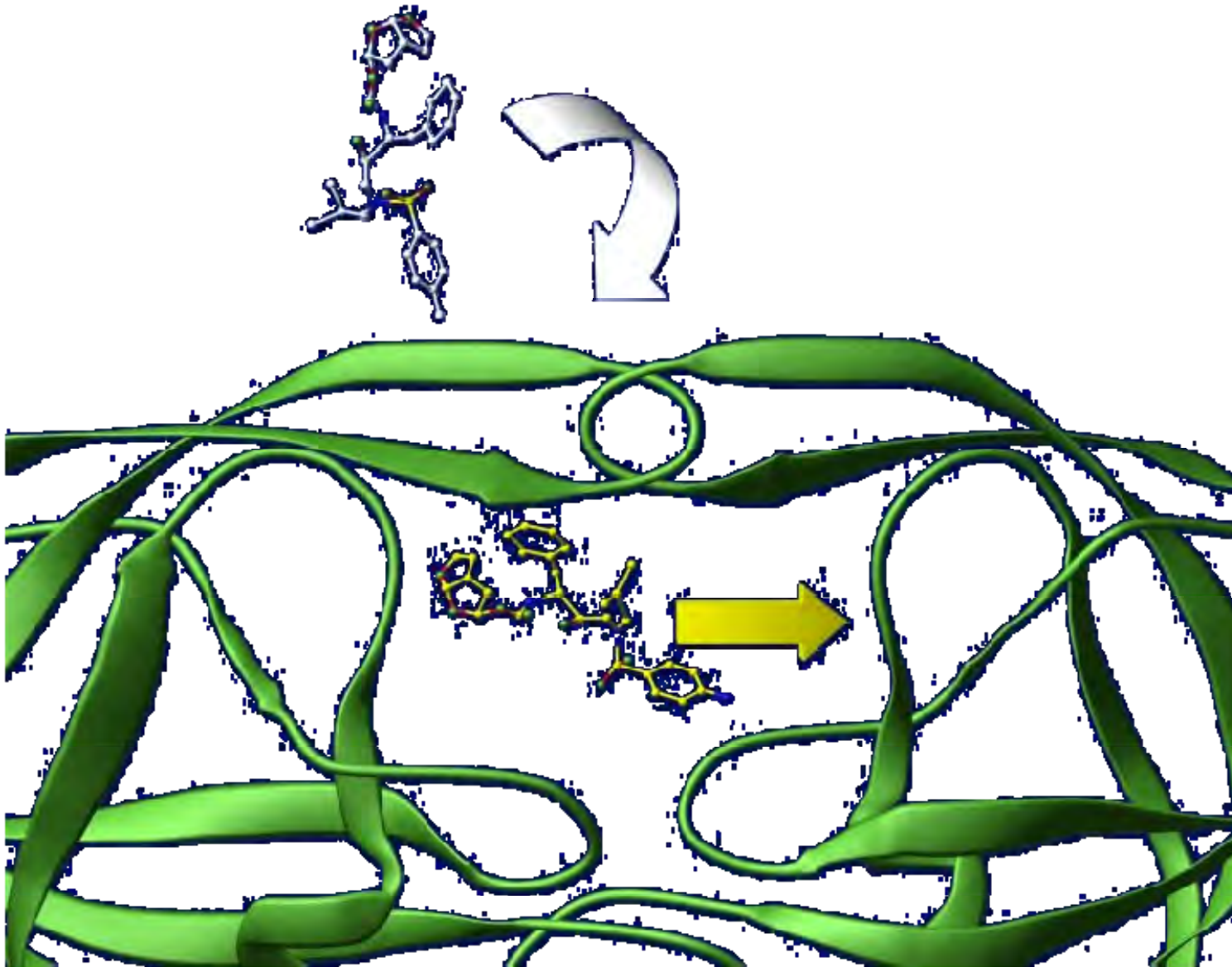
*Dierynck et al J. Virol 2007*







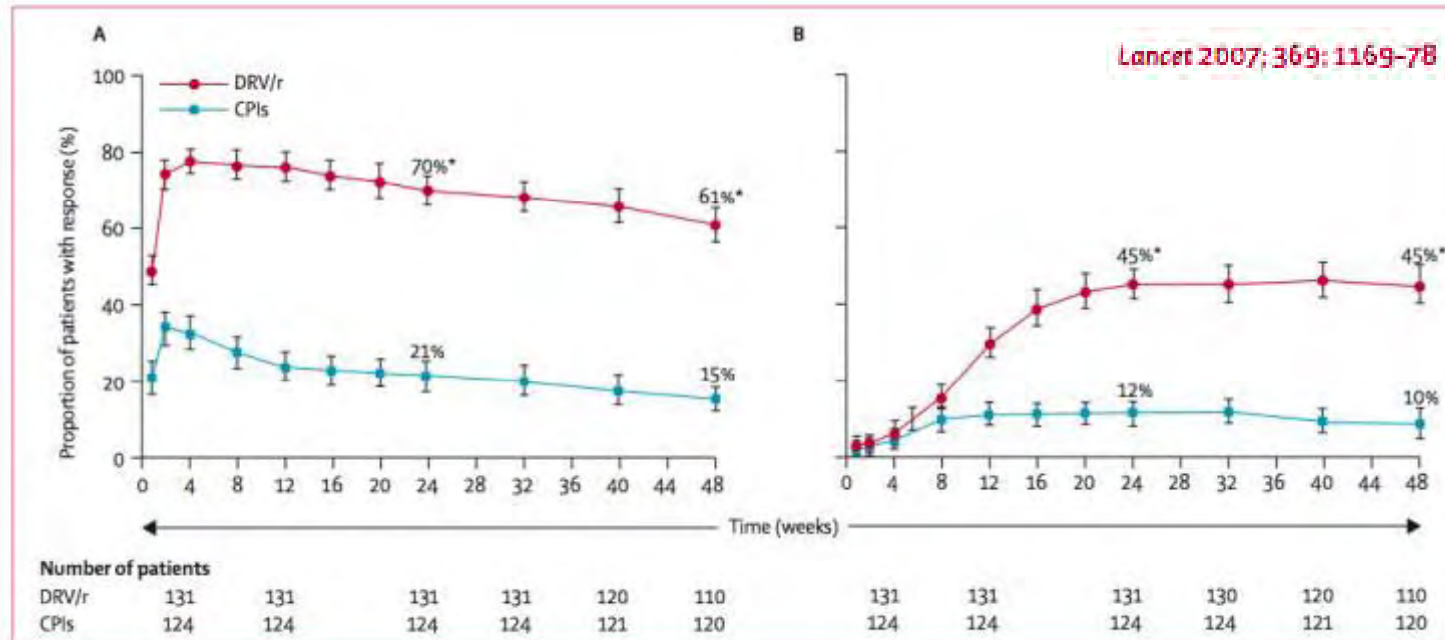
**LES DEUX ENANTIOMERES DU DARUNAVIR SE FIXENT  
A DES SITES DIFFERENTS DE LA PROTEASE**



*D'après A.Y. Kovalevsky et al ; J. Mol. Biol. ; 2006 ; 363(1) ; 161-73*

# Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials

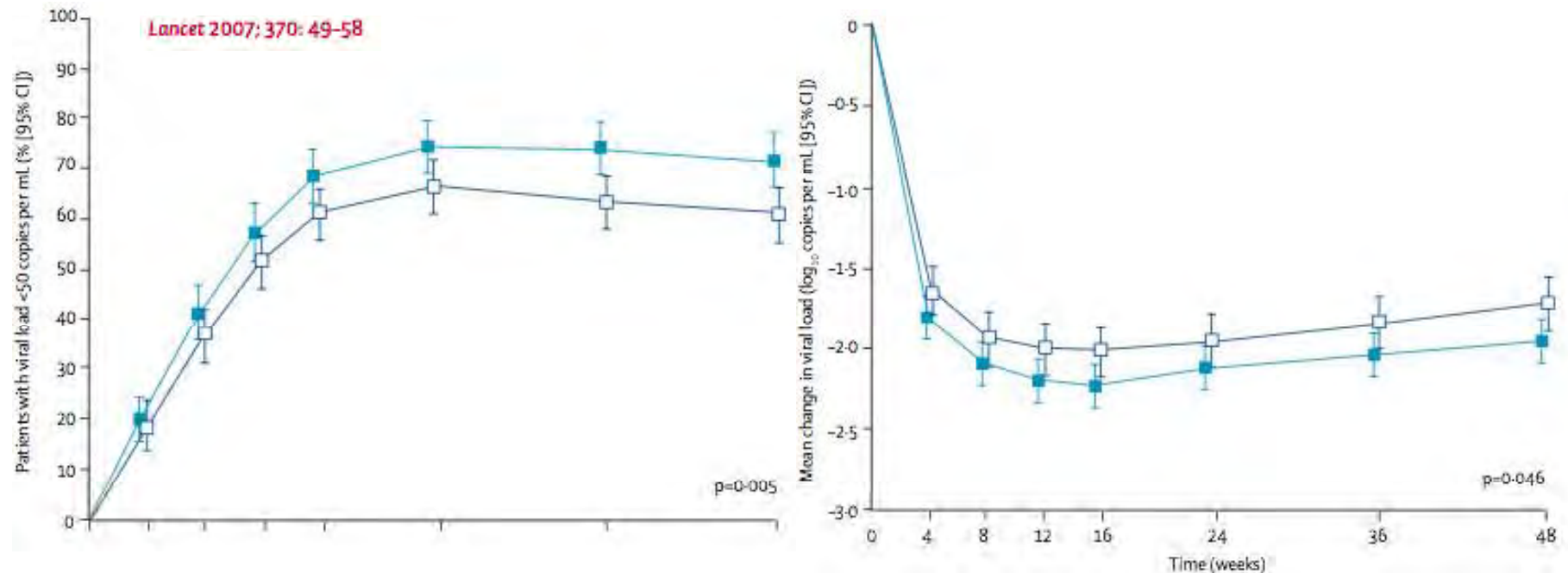
Bonaventura Clotet, Nicholas Bellas, Jean-Michel Molina, David Cooper, Jean-Christophe Goffard, Adriano Lazzarin, Andrej Wöhrmann, Christine Katlama, Timothy Wilkin, Richard Haubrich, Calvin Cohen, Charles Farthing, Dushyantha Jayaweera, Martin Markowitz, Peter Ruane, Sabrina Spinosa-Guzman, Eric Lefebvre, on behalf of the POWER 1 and 2 study groups



**Interpretation** Efficacy responses with darunavir-ritonavir 600/100 mg twice daily plus optimised background regimen were greater than those with control PI and were sustained to at least week 48, with favourable safety and tolerability in treatment-experienced patients. This regimen could expand the treatment options available for such patients.

# Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial

José Valdez Madruga, Daniel Berger, Marilyn McMurchie, Fredy Suter, Denes Banhegyi, Kiat Ruxrungtham, Dorece Norris, Eric Lefebvre, Marie-Pierre de Béthune, Frank Tomaka, Martine De Pauw, Tony Vangeneugden, Sabrina Spinosa-Guzman, on behalf of the TITAN study group



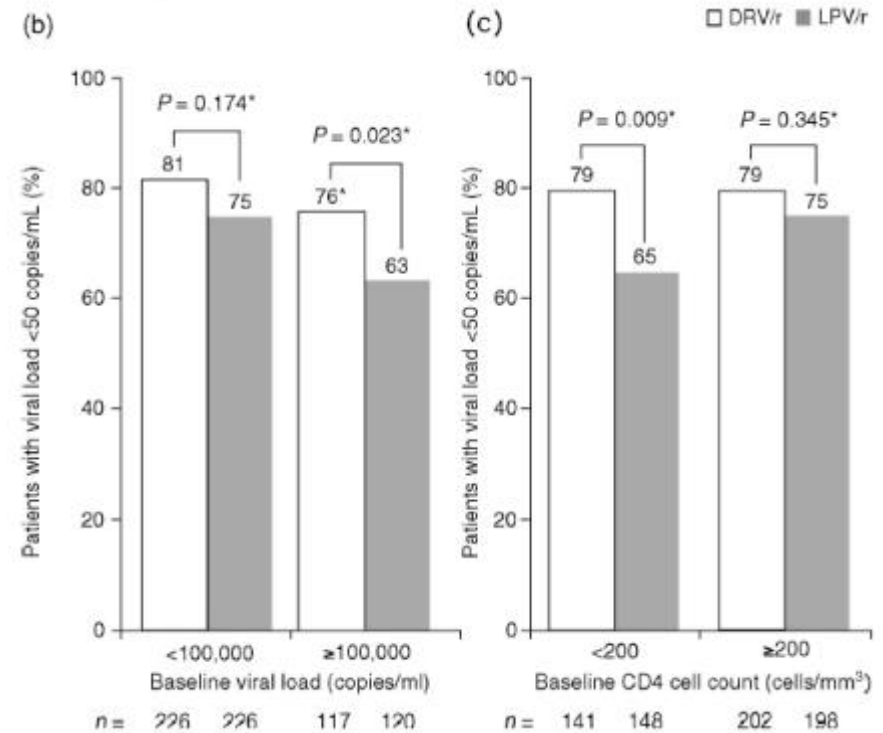
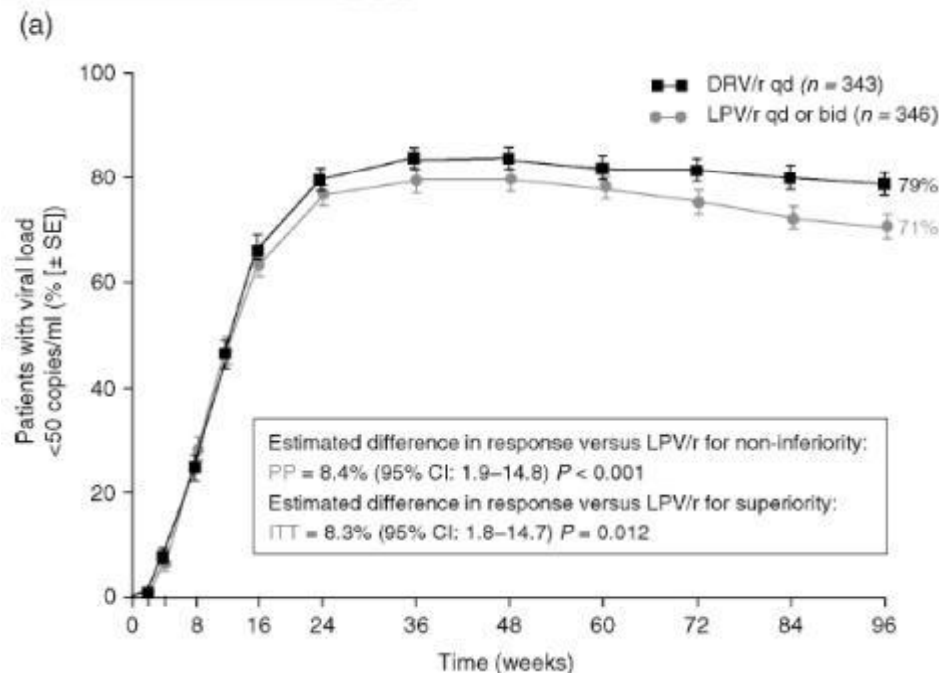
**Interpretation** In lopinavir-naïve, treatment-experienced patients, darunavir-ritonavir was non-inferior to lopinavir-ritonavir treatment in terms of our virological endpoint, and should therefore be considered as a treatment option for this population.

# Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis

ARTEMIS

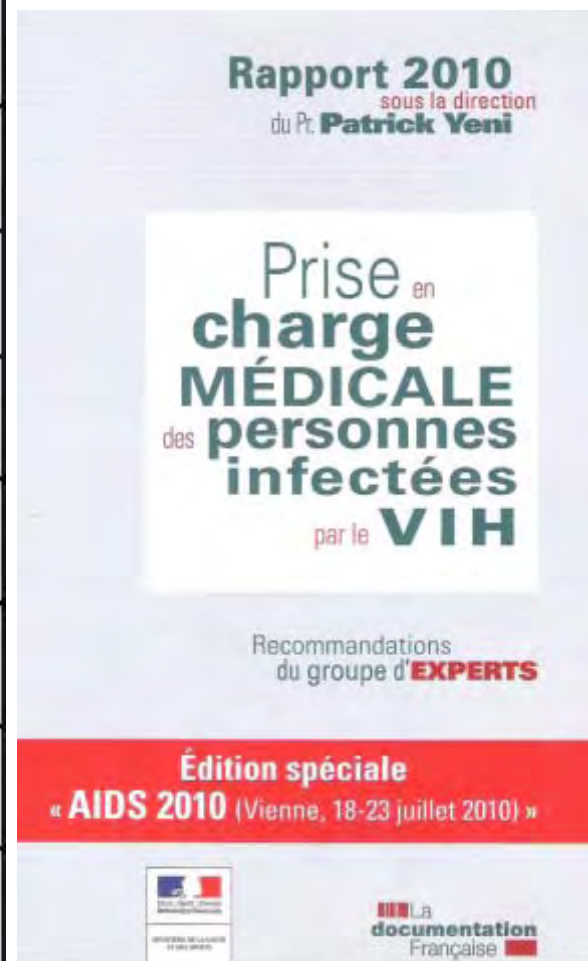
AIDS 2009, 23:1679–1688

Anthony M. Mills<sup>a</sup>, Mark Nelson<sup>b</sup>, Dushyantha Jayaweera<sup>c</sup>,



# Choix préférentiels patients naïfs

2 INTI	INNTI
TDF/FTC <sup>1</sup>	EFV 600 mg x 1
2 INTI	IP/r
TDF/FTC <sup>1</sup>	ATV/r 300/100 mg x 1
	DRV/r 800/100 mg x 1
	LPV/r 400/100 mg x 2
ABC/3TC <sup>2,3</sup>	ATV/r 300/100 mg x 1
	LPV/r 400/100 mg x 2

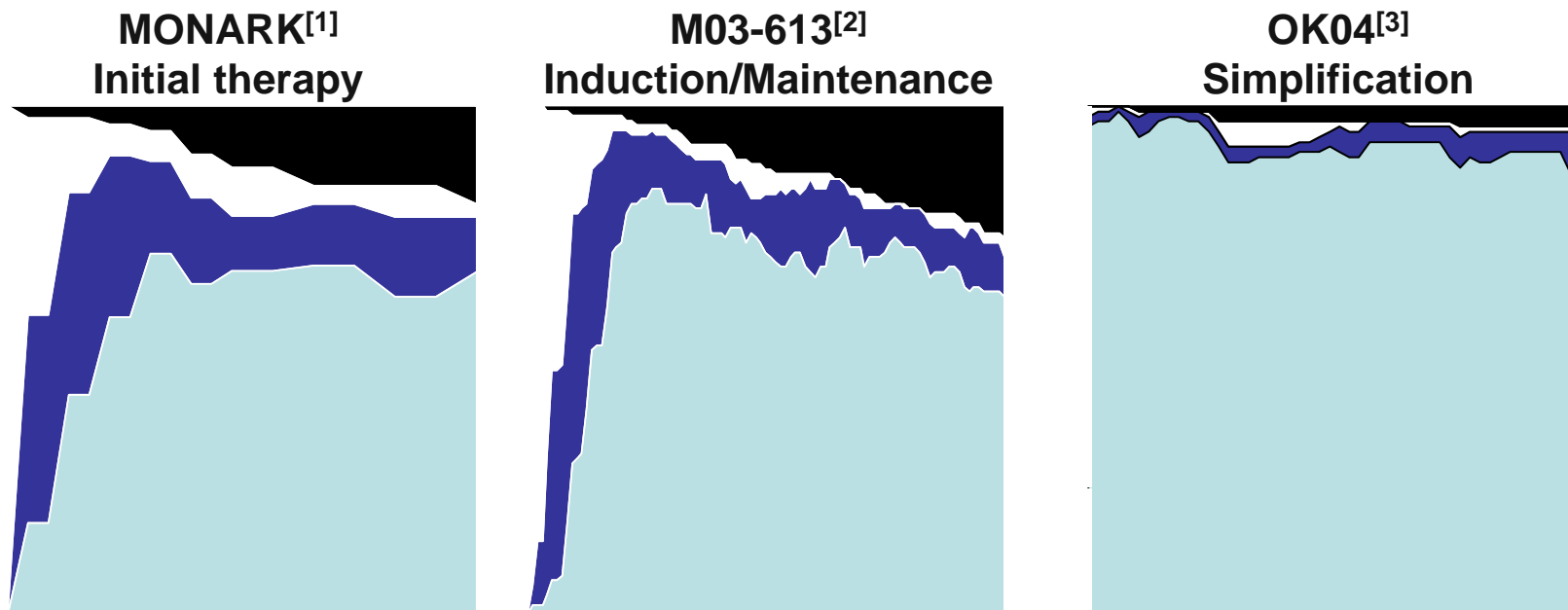


# Dosage des IP

- **Indications :**

- Suivi d'un nouveau traitement (à J15-M1) dans certaines situations :
  - Interaction médicamenteuse attendue
  - Co-infection VHB et/ou VHC avec ou sans insuffisance hépatique
  - Poids extrêmes
  - En cas de malabsorption
- Echec virologique ou rebond
- Toxicité (la toxicité hépatique est dose dépendante)
- Contrôle de l'observance (dosage non programmé avec accord du patient)

# Effacité LPV/RTV en monothérapie selon la situation clinique



■ Discontinued  
■ On study, HIV-1 RNA 50-400  
■ On study, HIV-1 RNA > 400  
■ On study, HIV-1 RNA < 50

1. Delfraissy JF, et al. AIDS. 2008;22:385-393. 2. Cameron DW, et al. J Infect Dis. 2008;198:234-240. Published by University of Chicago. 3. Arribas J, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;40:280-287.

# Conclusion

- Les IP ont révolutionné la prise en charge du VIH
- Le boost par le ritonavir améliore considérablement la pharmacocinétique et l'efficacité
- En association avec un backbone
- Moins d'acquisition de résistance du backbone avec les IP
- LPV/r, DRV/r, ATZ/r, FPV/r sont les IP de première intention
  - LPV/r : "IP de référence", sous forme de cp, 2x/j (ou 1x/j)
  - ATZ/r: Bon profil lipidique, 1x/j, ictère, deboost possible
  - DRV/r : Puissance, 1x/j chez le naïf, 2x/j chez l'expérimenté
- Monothérapie d'IP possible (LPV/r ou DRV/r) en simplification thérapeutique si intolérance aux INRTI