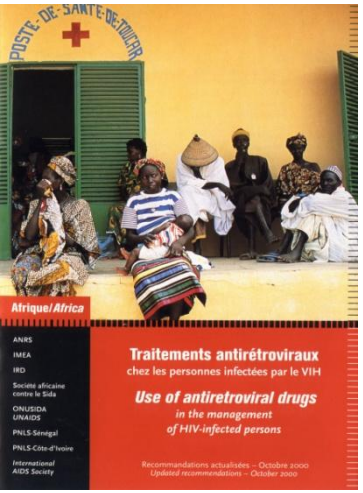
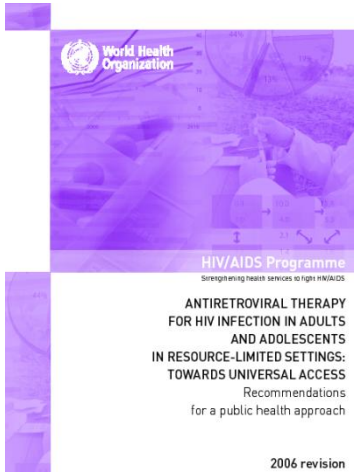
Les Enjeux et Défis de la troisième ligne en Afrique

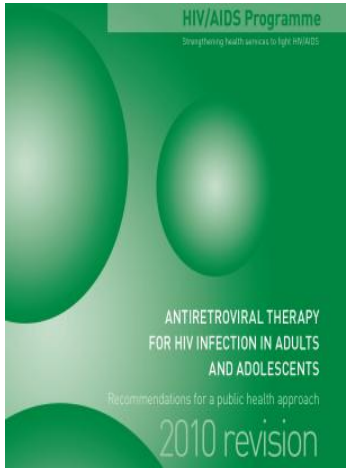
Solthis le 28/06/2012

Évolution des recommandations OMS pays à ressources limitées

2002	2006	2010

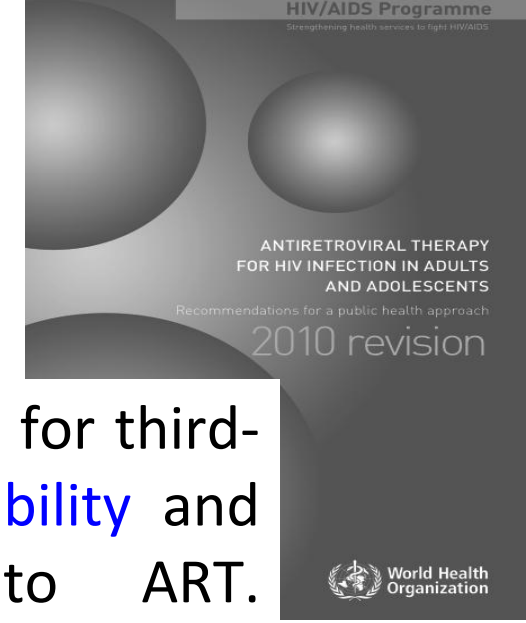






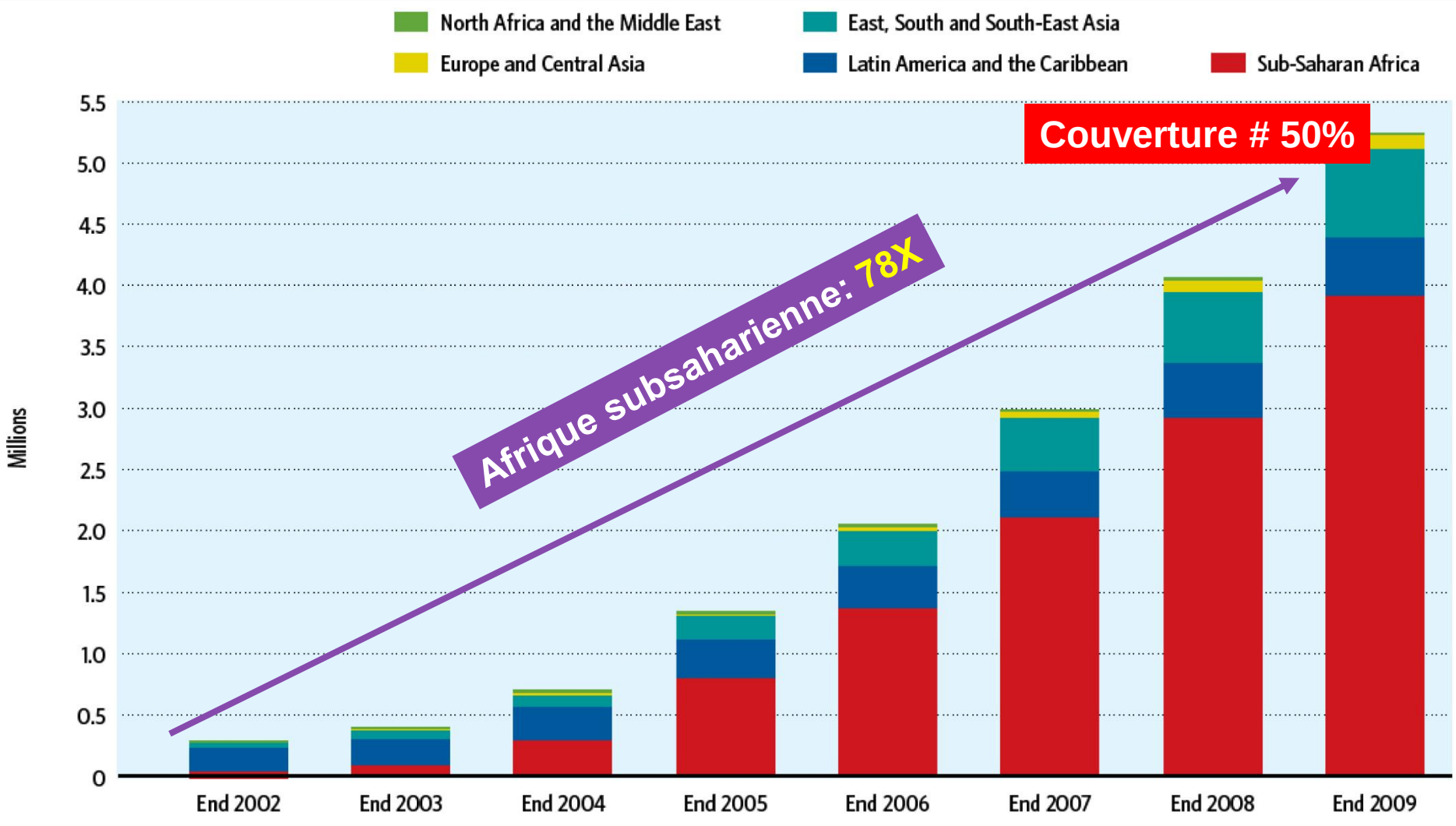
d4T +++	d4T ±	Arrêt d4T, AZT ++, TDF ++
CD4+/- CV -	CD4 + CV +/- Seuil 10 000 copies	CV tous les 6 mois si possible CV pour confirmer échec Seuil 5 000 copies

Third-line regimens
Recommendations



- National programmes should develop policies for third-line therapy that consider funding, sustainability and the provision of equitable access to ART. ***(Conditional recommendation, low quality of evidence)***
- Third-line regimens should include new drugs likely to have anti-HIV activity, such as integrase inhibitors and second-generation NNRTIs and PIs. ***(Conditional recommendation, low quality of evidence)***
- Patients on a failing second-line regimen with no new ARV options should continue with a tolerated regimen. ***(Conditional recommendation, very low quality of evidence)***

Number of people receiving antiretroviral therapy in low- and middle-income countries, by region, 2002–2009

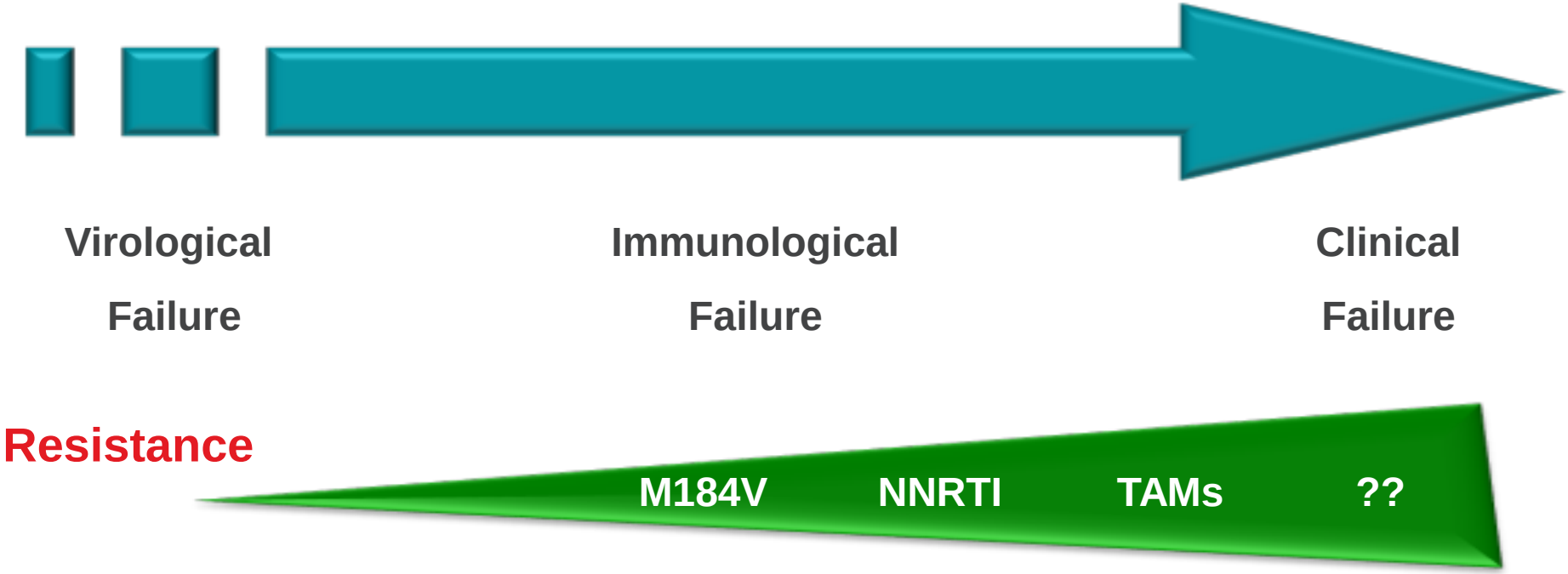


Augmentation croissante des patients sous ARV en Afrique de l'Ouest et du Centre

	Estimation du nombre de personnes bénéficiant d'une thérapie ARV	Taux d'accroissement annuel
2007	420 000	
2008	530 000	**+ 26%**
2009	709 000	**+ 34%**
2010	842 000	**+ 19%**

WHO. Global HIV/AIDS response. Progress report 2011

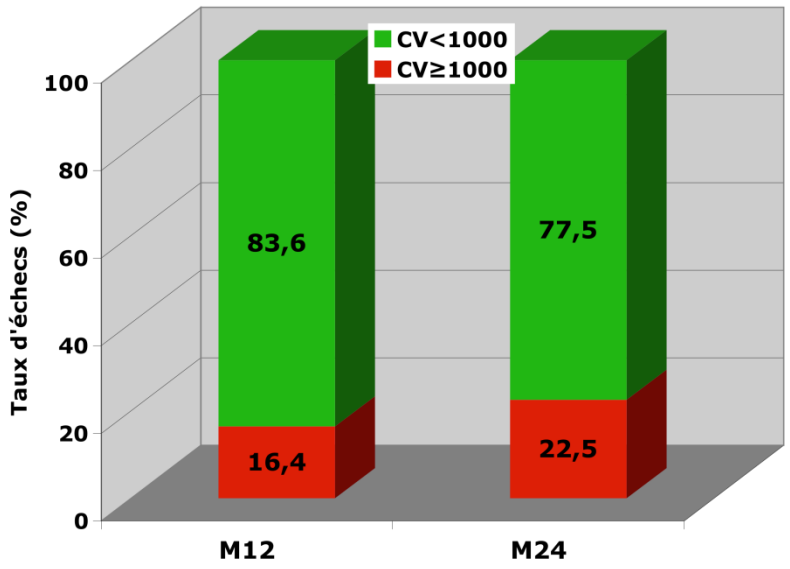
ART Failure Timeline



ART failure diagnosis

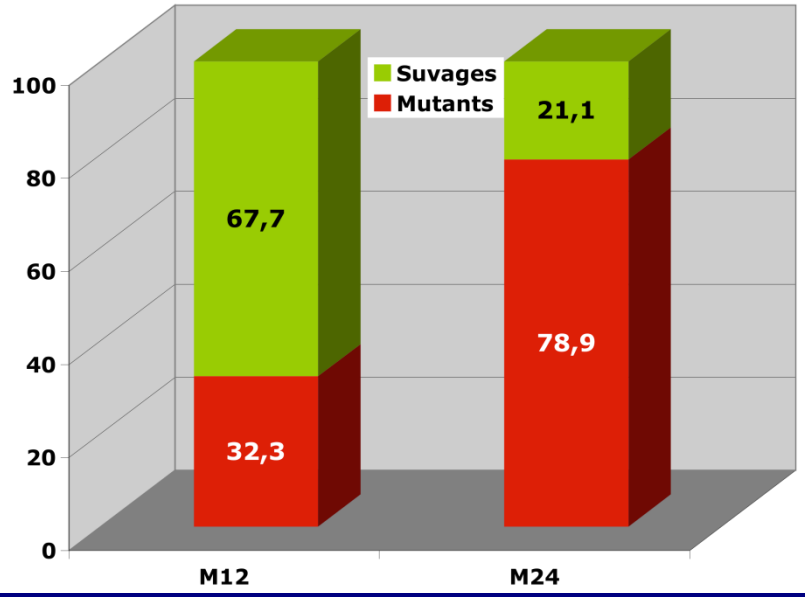
Quelles performances chez les patients suivis en routine en Afrique?

Succès virologique



Kouanfack et al, CID 2009
N=427
Routine, HCY, Cameroun
M12,
M24

Résistance parmi les échecs



Résistance: - 4,4% à M12
- 16,9% à M24

Échecs au traitement et mutations de résistances en Afrique: Bilan

- Dans les cohortes structurées et essais thérapeutiques (avec suivi clinique et biologique)
  - Taux d'échec comparables aux pays du Nord:
    - **10-15% à M12**
      - **Exemples:**
      - ISAARV (Sénégal)
      - Triomune (Cameroun)
      - STRATALL (Cameroun)

- Chez les patients tout venant ou sans suivi biologique
  - Taux sensiblement différents
  - **25-30% à M12**
    - Exemples:
      - Afrique du Sud: 25% à M12 et 30% à M24
      - Togo: 30% à M10-M14
      - Côte d'Ivoire: 25% à M12

Et seuls 3 à 5% sont sous 2° lignes

Indications pour l'utilisation de la charge virale en routine

* Best tool to assess adherence
* Maintain first line therapy
* **Changer tôt pour la 2nde ligne → limitant l'accumulation des résistances aux INTI et aux INNTI**
* Cost effectiveness

Efficacité des secondes lignes dans les pays à revenus moyens et intermédiaires

* **Afrique du Sud** (n= 1648)* → Pujades-rodriguez M, *Jama* 2010

46% d'échec > 6 mois de suivi

Facteurs associés à l'échec — CD4 bas, Traitement suboptimal

* Cambodge** (n=70, all LPV/r) → Ferradini L, *J Int Aids Soc* 2011

15% échec, M 12

* **Côte d'Ivoire** (n =194) , → SI Ouattara , *Abstract 129 S*

LPV/r ou ATV/r, 12% échec M12

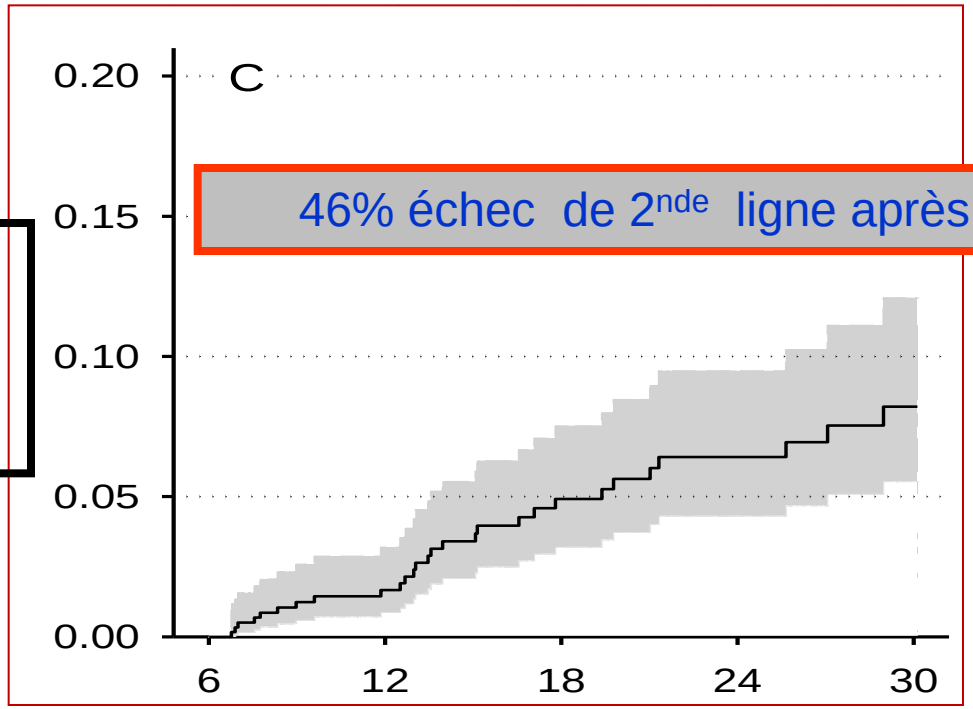
* ANRS 12169 -2Lady → **Etude en cours**

(Burkina Faso/Cameroun/sénégal)

*** MSF programs, ** ESTHER**

Echec de seconde ligne

1648 patients en 2nd ligne



46% échec de 2nde ligne après1ère ligne à M12!

Taux d'échec (virologique, immunologique, ou clinique)

21/100 PY (95%CI 18-26) chez les patients sous seconde ligne ARV.

Pujades- Rodriguez M et al, JAMA 2010

Treatment outcomes of patients on second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis

Olawale Ajose[a], Siddharth Mookerjee[b], Edward J. Mills[c], Andrew Boulle[d] and Nathan Ford[d,e]

Treatment outcomes of patients on second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis

Olawale Ajose, Siddharth Mookerjee, Edward J. Mills, Andrew Boulle and Nathan Fordd

- 19 Etudes :2035 patients de pays à ressource faibles ou moyennes
- **Echecs virologiques**

- 6 mois : **21.8%**
- 12 mois : **23.1%**
- 24 mois : **26.7%**
- 36 mois : **38%**

- **Perdus de vue**

- 6 mois : 3.7 à 12%
- 12 mois : 3.5 à 17%
- 1 étude à 60 mois : 12 %

Treatment outcomes of patients on second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis

Olawale Ajose, Siddharth Mookerjee, Edward J. Mills, Andrew Boulle and Nathan Fordd

- **Causes des Echecs :**
- **Observance > Résistance**
- **Echec Associé à durée d' exposition aux 1ère et deuxième lignes**
- **Echec associé aux causes de passage en 3è ligne (Af Sud, thailande) : plus d' echec si la cause du passage était une inobservance!! (AOR : 2.8)**
- **Resistance : NRTI :26%, NNRTI: 27% , PI : 18%,**
- **Accès aux troisièmes lignes limité +++**

Treatment outcomes of patients on second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis

Olawale Ajose, Siddharth Mookerjee, Edward J. Mills, Andrew Boulle and Nathan Fordd

- **Travailler sur :**

- **Le passage au bon moment en deuxième ou troisième ligne**
- **L'observance**
- **Le maintien ds patients dans un circuit de prise en charge (rétention)**
- **L'accès aux traitements adaptés**
- **La pérennité de l'approvisionnement en traitements**

Enjeux et Défis de la troisième ligne en Afrique

1. Quand Changer :

- Pas **trop tard** mais pas **trop tôt** non plus : avant la résistance établie mais pas si le problème est l'accès, la perte de vue ou l'inobservance .
- Ne pas utiliser des molécules plus chères si le problème n'est pas lié au traitement lui même .. Mais à sa mauvaise gestion ..
- Les **outils de détection** précoce de l'Echec : Virologique> Immunologique/clinique .. Et de la resistance..
- Mais également : Détecter les problèmes d' Observance, de tolérance et maintien des patients dans le circuit de distribution et de surveillance (Suivi adapté ..)

Enjeux et Défis de la troisième ligne en Afrique

2. Comment Changer :

- **Quelles molécules :**
- *Nouvelle classe* :

  . Inhibiteurs integrase : Disponibilité/ Cout/Barrière génétique (Oui mais pas partout et bien accompagné!)

  . Inhibiteurs CCR5 : Disponibilité/ Côut/ Test de tropisme non disponible (Non)
- *Même classe mais dernière génération*

  . NRTI *:* difficile après deux lignes utilisant les analogues de la thymidine et le tenofovir … ou abacavir … (suivant l'histoire therapeutique ?)

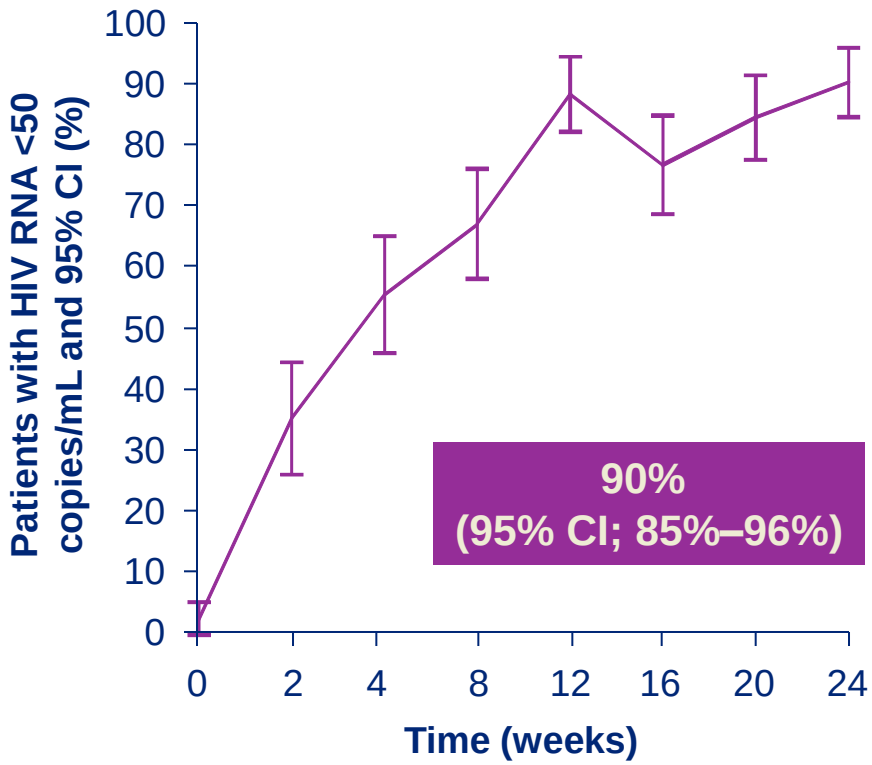
  .NNRTI : Etravirine , mais premières lignes avec nevirapine et/ou Efavirenz …. Si prolongées ….. Risque d'accumulation de mutations de résistance … associées à une résistance à Etra (38% au mali) et donc difficile à proposer sans analyse de résistance (K103 seule ok ..) et tests peu disponibles

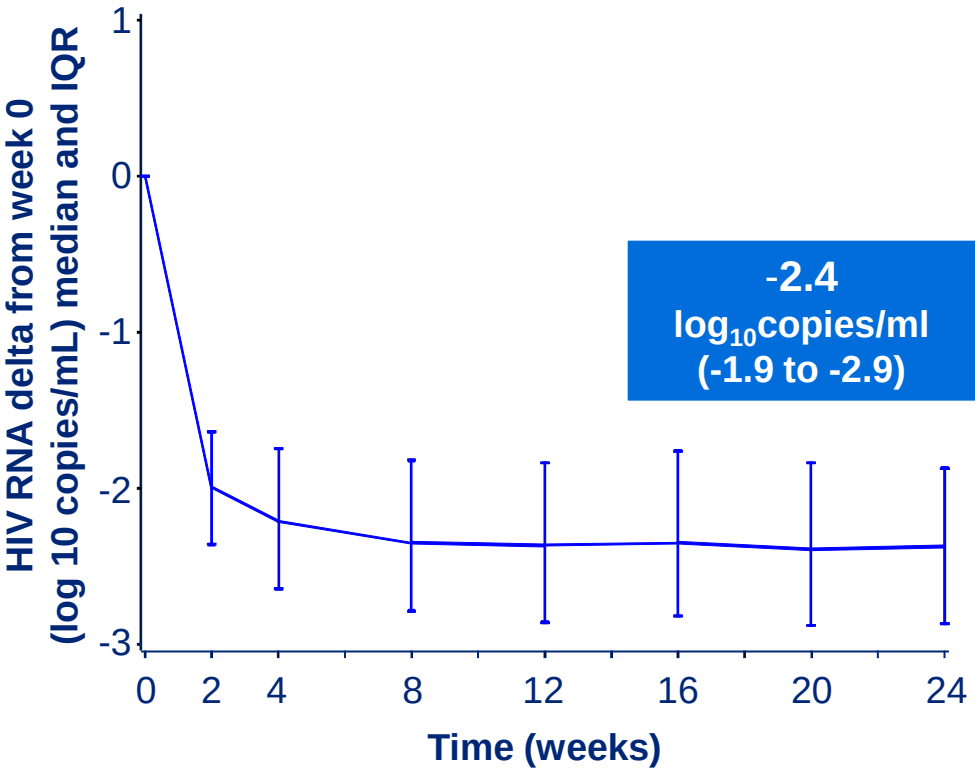
  . IP : Darunavir ./r , meilleur candidat après utilisation du kaletra (majoritairement utilisé en deuxième ligne) ..Mais là encore si échec prolongé , risque d'accumuler des résistances aux IP ….

Cf : Etude TRIO en France : Daru/r + Etravirine + raltegravir ..

TRIO: DRV/r + ETR + RAL in highly-experienced viraemic patients (96 week study)

103 patients enrolled





Intent to treat analysis

Yazdanpanah Y, et al. 17th IAC. 2008 [Presentation THAB0406].

Résistance aux traitements de 2eme ligne
N=106, durée médian de TAR 4 ans

*** Mutations de résistance aux INRT**:

M184 (61%), T215 Y (32%), Q151M (5%) **K65 R (2%);**

R: 3TC/FTC (66%), ABC (48%), d4T (42%), ddI (42%), AZT (40%), TDF(33%)

*** Mutations de résistance aux INN** :

Y181C/I/V (22%), K103N (16%), V90I (12%), G190S/A (10%);

R: NVP (56%), EFV (52%),ETV (38%)

*** Mutations de résistance majeurs aux IP :**

M46IL(16%), L76V (12%), I54M/L (10%) I47V (6%),

R: LPV (25%), **DRV (12%)**

8,6% resistances aux 3 classes d'ARV

Maiga AM, Abstract WEAA0301, ICASA 2011

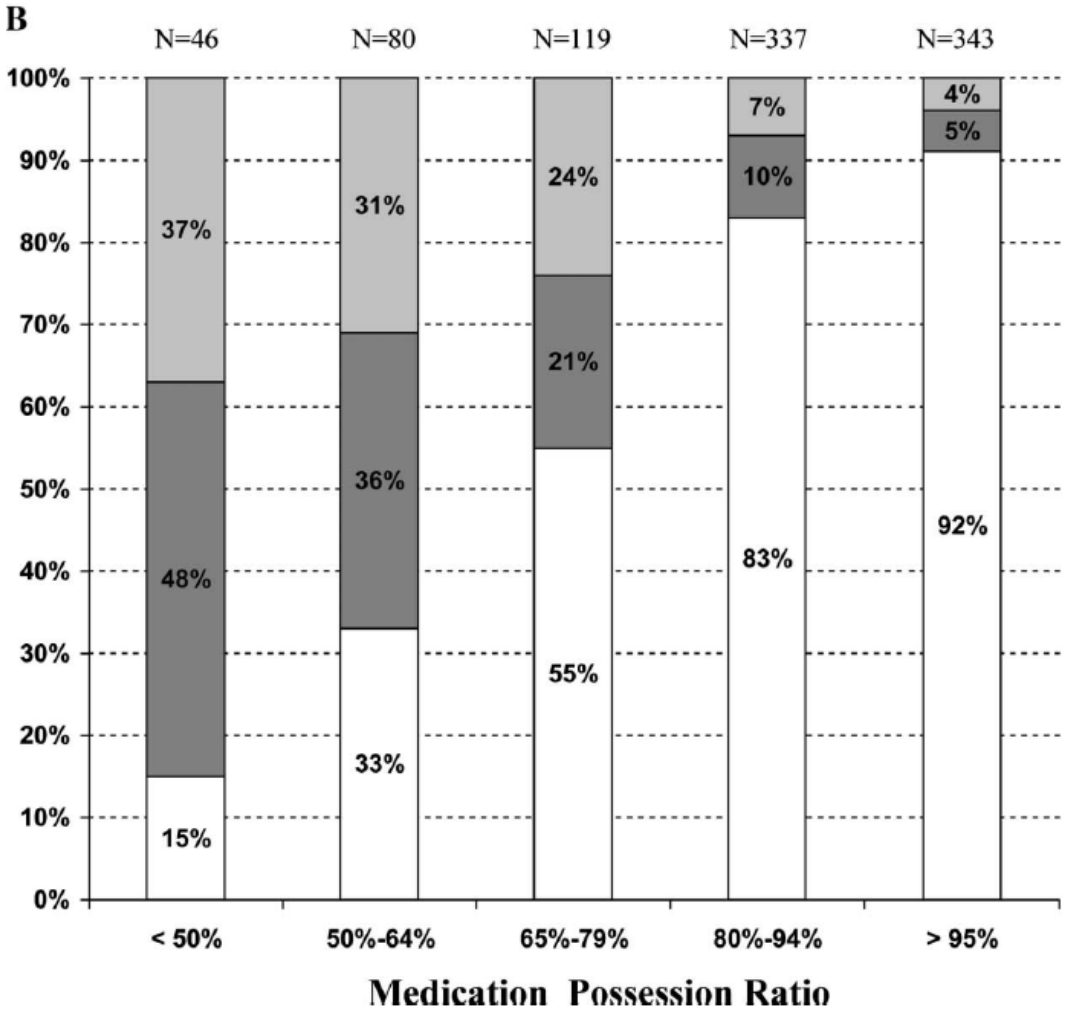
Enjeux et Défis de la troisième ligne en Afrique

3. Observance /Adhesion

- Eviter de changer de ligne trop tôt **.. Et optimiser les chances de succès de la mise sous troisième ligne**
- **Propositions :** A inclure dans les programmes

1) **Education thérapeutique initiale et suivie ..**
2) **Diagnostic Individuel /solutions adaptées:** causes multiples et variables . Intolérance, incompréhension, secret /entourage, Impossibilité financière , contraintes professionnelles, multiples prescriptions, tradis, stockage à domicile… ETC
3) **Outils** / multiples : DOT, Piluliers, relance SMS, relance à Domicile, ateliers en groupe, éducation à chaque visite, rendu des médicaments en pharmacie, MPR ..taux de possession de médicaments (cf)
4) **Personnel Dédié** : pharmacien, travailleur social,communautaire, infirmiere, psychologue, pair …Et bien sur les prescripteurs.. (**Donc moyens humains et financiers)**

Association Between Medication Possession Ratio, Virologic Failure and Drug Resistance in HIV-1–Infected Adults on Antiretroviral Therapy in Côte d'Ivoire



Status at 12 months of ART :

- VL detectable with resistance
- VL detectable, no resistance
- VL undetectable

Messou E, JAIDS 2010

Enjeux et Défis de la troisième ligne en Afrique

- **4. La Pérennité de l'approvisionnement :** Politiques nationales et organisation des centres prescripteurs ..
- **5 .La surveillance clinique :** Tolérance/observance(cf) / évènements intercurrents (Palu/TB, Grossesse ….)
- **6. La surveillance biologique :**

- **Toxicité** : suivant les molécules
- **Efficacité :** dépister les succès et les échecs virologiques … **La troisième ligne est à ce jour une dernière chance +++ Et la place des tests de CV et de résistance doit être discutée ++ sont ils utiles, nécessaires ou indispensables? ???**

Enjeux et Défis de la troisième ligne en Afrique

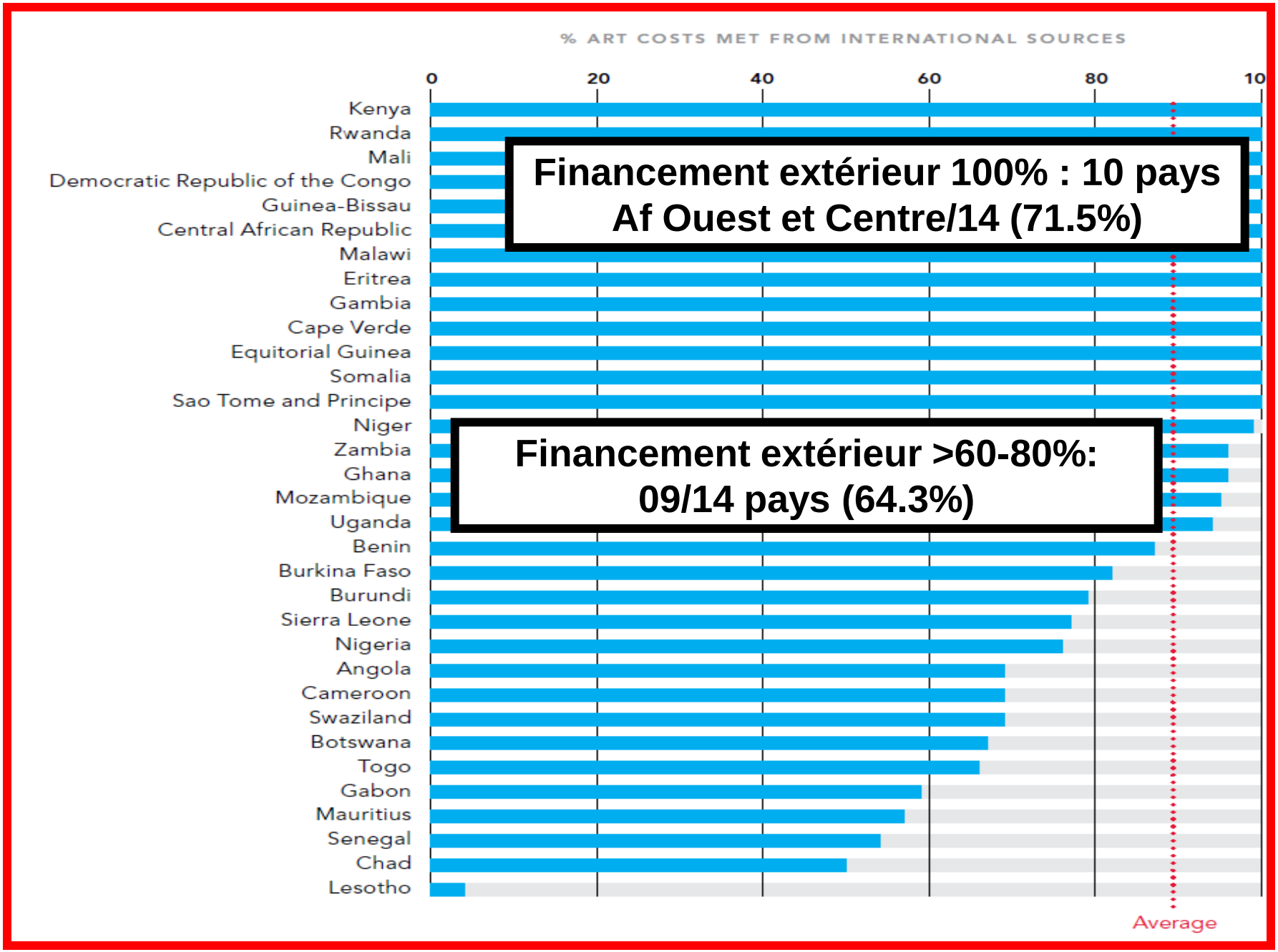
- **7. Le cout des traitements de 3è ligne et Donc le financement …**

Coût des ARV par patient et par année

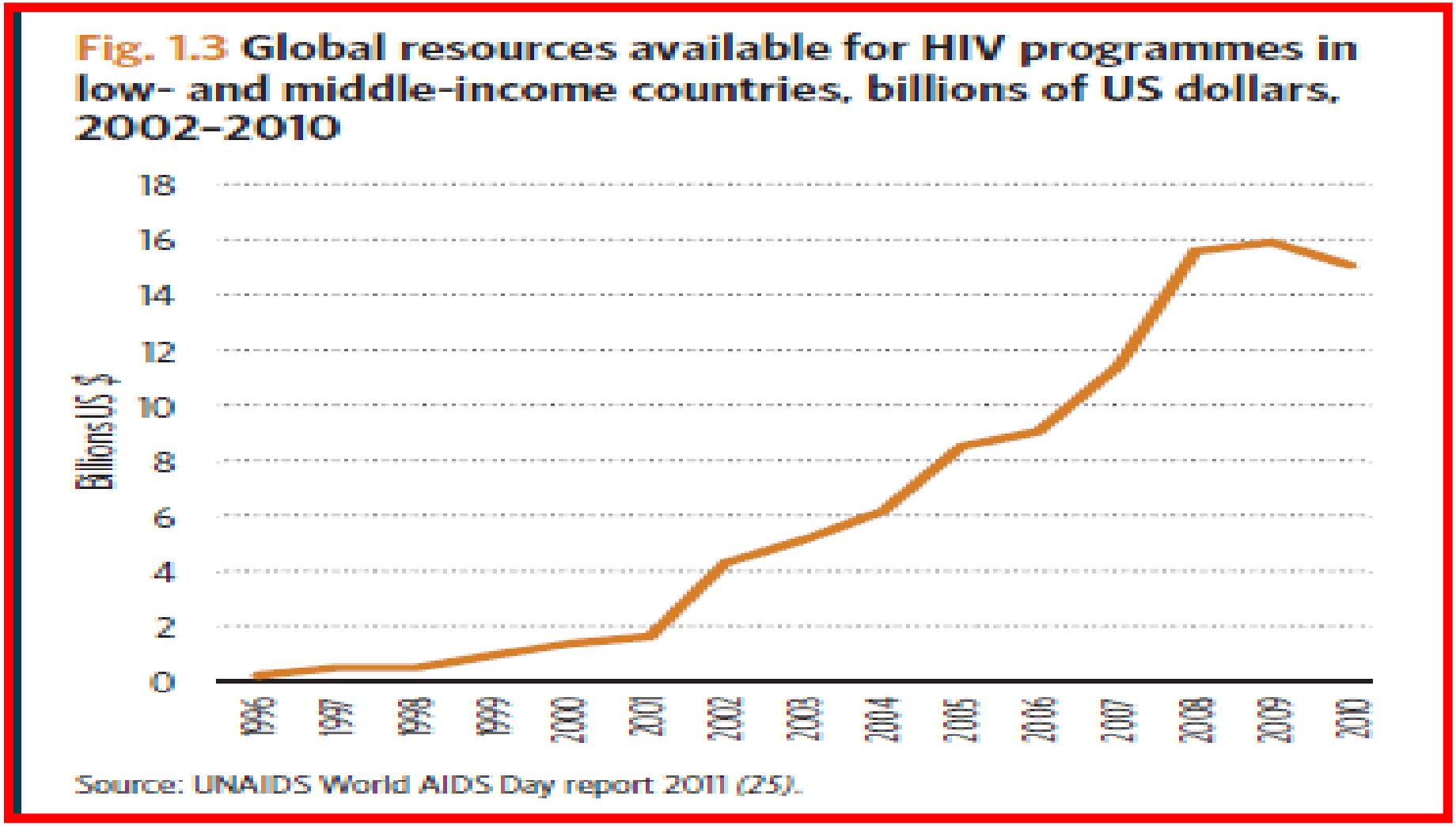
Régimes	Pays à revenu faible	Pays à revenu intermédiaire
d4T + 3TC + NVP	**$ 89**	$ 88
AZT + 3TC + NVP	**$ 149**	$ 226
AZT + 3TC + EFV	**$ 220**	$ 281
TDF + 3TC + EFV	**$ 210**	$ 268
TDF + FTC + EFV	**$ 255**	$ 325
TDF + 3TC + NVP	**$ 190**	$ 243
AZT + 3TC + LPV/r	**$ 585**	**$ 1150**
TDF + 3TC + LPV/r	**$ 590**	**$ 1070**
TDF/AZT + 3TC + ATV/r	**$ 395/465**	
RAL+ ETV+ DRV/r	**$ 2586 PPY**	

Sources: WHO/UNAIDS/UNICEF, Clinton Foundation Health Access Iinitiative, MSF

- DRV/ rito : 300/100:886 usd ppy
- Etravirine 100mg: 925 usd ppy
- Raltegravir 400 mg Merck::675 usd ppy


% ART COSTS MET FROM INTERNATIONAL SOURCES
0
20
40
60
80
10
Kenya
Rwanda
Mali
Democratic Republic of the Congo
Guinea-Bissau
Central African Republic
Malawi
Eritrea
Gambia
Cape Verde
Equitorial Guinea
Somalia
Sao Tome and Principe
Niger
Zambia
Ghana
Mozambique
Uganda
Benin
Burkina Faso
Burundi
Sierra Leone
Nigeria
Angola
Cameroon
Swaziland
Botswana
Togo
Gabon
Mauritius
Senegal
Chad
Lesotho
Average
Financement extérieur 100% : 10 pays
Af Ouest et Centre/14 (71.5%)
Financement extérieur >60-80%:
09/14 pays (64.3%)

Pour la première fois, une réduction des financements



Towards universal access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. *Progress report 2010*

Enjeux et Défis de la troisième ligne en Afrique

- **Alors que peu de patients sont (pour le moment) dans l'indication d'une troisième ligne (mais peu de suivi virologique ?) ...**
- 1+2+3+4+5+6+7 ....
- **Sont le rationnel de L'étude Pilote Thilao qui vise à protocoliser , accompagner et évaluer la prise en charge des échecs de deuxième ligne et le passage à la troisième ligne dans plusieurs pays d'Afrique ..**

Défis pour les 3eme lignes

* **Mise en place d'études pilotes évaluant les profils de résistance chez des patients en échec de 2ème ligne, la place du renforcement de l'adhérence, l'efficacité et la tolérance des traitements de 3ème lignes… (Etude ANRS THILAO, dans 4 pays d'Afrique de l'Ouest et 1 pays d'Afrique Centrale)**

ANRS 12269-THILAO
(THird Line Antiretroviral Optimization)

Renforcement de l'observance et traitement à base de darunavir et raltegravir chez des adultes infectés par le VIH-1 en échec virologique de deuxième ligne de traitement antirétroviral en Afrique sub-Saharienne :
Cohorte thérapeutique THILAO (« Third Line Antiretroviral Optimization »)

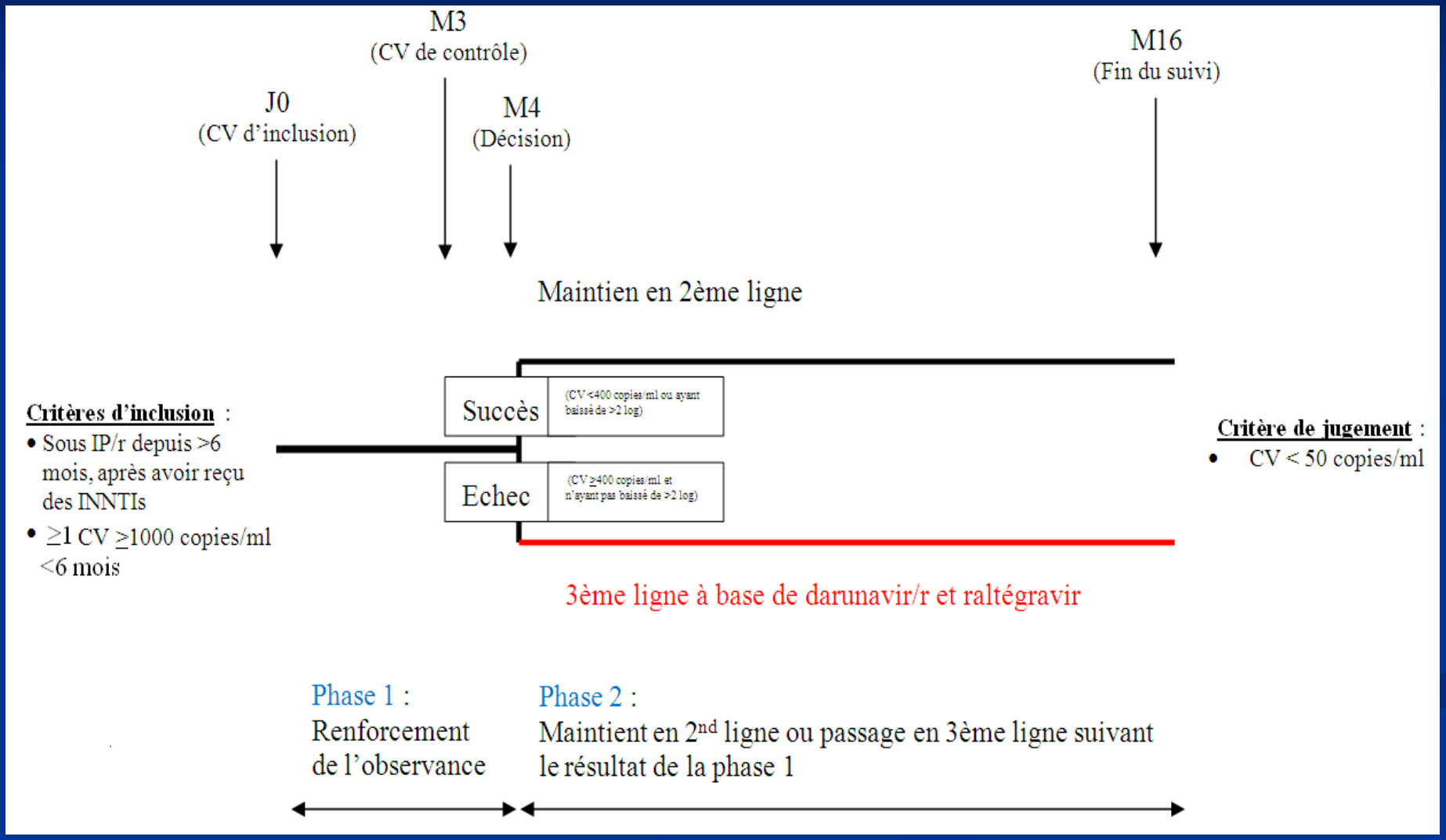
Investigateurs Coordonnateurs: Pr S. Eholié, Dr R. Landman

(THird Line Antiretroviral Optimization)

- **Pays participants :**

- Burkina –Faso
- Cameroun
- Côte d' Ivoire
- Mali
- Sénégal

SCHEMA DE L'ESSAI



Objectifs (1)

Objectif principal

Estimer, chez des personnes adultes infectés par le VIH-1 en échec de deux lignes de traitement antirétroviral ayant reçu une première ligne à base d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse puis une seconde ligne à base d'inhibiteur de la protéase boostée par le ritonavir dans des pays d'Afrique sub-Saharienne :

- ✓L'efficacité d'une phase de renforcement d'observance de 3 mois sur le contrôle virologique, et les facteurs associés au succès de ce renforcement ;
- ✓Chez les patients chez qui le renforcement aura été efficace : le maintien de cette efficacité à 16 mois, et les facteurs associés à ce maintien ;
- ✓Chez les patients chez qui le renforcement n'aura pas été efficace : l'efficacité à 12 mois d'un traitement antirétroviral de troisième ligne à base de raltégravir et de darunavir/r, et les facteurs associés à cette efficacité

Objectifs(2)

Objectif secondaire

- ✓ Évaluer la tolérance des traitements de troisième ligne contenant au moins raltégravir et de darunavir/r.
- ✓ Evaluer l'observance aux traitements de troisième ligne contenant au moins raltégravir et de darunavir/r.
- ✓ Evaluer les profils de résistances aux antirétroviraux chez les personnes en échec virologique de seconde ligne, chez les personnes toujours en échec après 3 mois de renforcement de l'observance, et chez les personnes toujours en échec après 12 mois de traitement de 3ème ligne.
- ✓ Estimer le rapport coût-efficacité des régimes de troisième ligne.
- ✓ Mesurer les concentrations plasmatiques d'antirétroviraux, et étudier leur association avec la réponse virologique, la survenue des effets indésirables, et l'observance aux traitements.

Type d'étude

Cohorte prospective thérapeutique, multicentrique, multipays.
Des adultes infectés par le VIH-1 en échec virologique de traitement antirétroviral de seconde ligne seront recrutés, puis suivis en deux phases :

Pendant la phase 1 (3 mois), les participants bénéficieront d'un renforcement de l'observance, puis d'un contrôle de l'efficacité virologique, pour répondre à l'objectif N° 1 ;

Pendant la phase 2 (12 mois) :

- en cas de succès virologique à l'issue de la première phase, les participants continueront à être suivis sous leur traitement de seconde ligne initial, pour répondre à l'objectif N° 2 ;
- en cas d'échec virologique persistant à l'issue de la première phase, les participants recevront un traitement de 3ème ligne à base de darunavir/r et raltégravir.

Critères de jugement principaux

A la fin de la phase 1 :

Proportion de patients ayant une charge virale plasmatique inférieure à 400 copies /ml à 3 mois, et/ou une baisse de la charge virale plasmatique supérieure à 2 $\log_{10}$copies/ml entre l'inclusion et le 3ème mois (M3);

A la fin de la phase 2 :

Pour les personnes toujours en deuxième ligne : Proportion de patients ayant une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml 16 mois après l'inclusion ;

Pour les personnes en troisième ligne : Proportion de patients ayant une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies /ml après 12 mois de traitement antirétroviral de troisième ligne.

Critères de jugement secondaires

- Gain en CD4/mm^3 à la fin de chaque phase (M3 et M16), en comparaison avec le chiffre initial dans la phase (J0 et M3).
- Profils de mutations de résistance chez les personnes en échec de 2ème ligne (inclusion), chez les personnes ayant une CV détectable après renforcement de l'observance (M3) et chez les personnes ayant une CV détectable après 12 mois de traitement de 3ème ligne (M16).
- Morbidité sévère, définie comme toute pathologie classant au stade SIDA, tumorale non SIDA, bactérienne invasive non SIDA, classant aux grades 3 ou 4 selon l'échelle de l'ANRS, ou entraînant le décès.
- Observance aux traitements antirétroviraux.
- Rapport coût-efficacité des stratégies de traitements.

Calendrier de l' étude

	M-1	J0	J8 ou J15	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8 M9	M10	M11 M12	M13	M14 M15	M16
Vérification critères inclusion	x	x														
Consentement éclairé		x														
Consultation d' observance		x	x	x	x	x			x		x		x			
Examen clinique		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Evaluation de l'observance		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Radiographie pulmonaire						x										
Examens sanguins																
CD4-CD8*		x				x						x				x
ARN VIH-1 plasmatique		x				x				x		x		x		x
Plasmathèque		x				x				x		x		x		x
NFS, plaquettes		x				x				x		x		x		x
Créatinine						x				x		x		x		x
ALAT/ASAT						x				x		x		x		x
Glycémie						x										x
Cholestérol, triglycerides**						x										x
Ag HBs***		x														
Test de grossesse****						x										
Dosage médicaments †		x				x										x
Quantité de sang prélevée																
Nombre de tubes		7				7				5		6		5		7
Total en ml		35				35				25		30		25		35

Traitements 3ème ligne

- Darunavir/r: 1 comprimé de 600 mg 2x/jour ou 2 comprimés de 300 mg (selon disponibilité du pays)+ ritonavir 100 mg 2x/jour
- Raltegravir: 1 comprimé de 400mg 2x/j
- Le choix des 2 autres INTIs est laissé au choix de l'investigateur

Critères d'éligibilité

Critère d'inclusion:

•Age de la majorité dans le pays participant.

•Infection documentée à VIH-1 seul ou à VIH-1 + VIH-2 , quel que soit le stade clinique et le nombre/pourcentage de lymphocytes CD4.

•Patient ayant reçu une première ligne de traitement à base de 1 INNTI +2 INTIs, et se trouvant sous traitement de 2nde ligne à base d'inhibiteur de la protéase boosté stable depuis au moins 6 mois.

•Une charge virale ≥1000 copies/ml datant de moins de 6 mois, réalisée alors que le traitement de seconde ligne actuel était déjà en cours depuis au moins 6 mois ;

•Consentement de participation signé par le patient.

Critère de non inclusion:

•Infection à VIH-2 seul ;

•Evénement clinique sévère en cours d'exploration, en cours de début traitement, ou non maitrisé, ne rendant pas souhaitable une décision immédiate de modification de régime de traitement ARV.

•Evénement clinique faisant prévoir que la personne sera sous traitement par rifampicine 4 mois plus tard.

•Antécédent de traitement par darunavir ou raltégravir

Aspect statistique (1)

- Le succès virologique sera estimé avec un intervalle de confiance à 95% à la fin de la période 1 (ensemble des patients) et de la période 2 (séparément pour les patients maintenus en seconde ligne et patients en troisième ligne). L'analyse sera faite en intention de traiter, décès et données manquantes étant considérées comme un échec.
- A la fin de la période 1, des taux de succès de 30%, 40%, ou 50% seraient estimé avec une précision de +/- 9,7%, 10,5% et 10,5%, pour une puissance de 80%. A la fin de la période 2, si le nombre de personnes ayant débuté une troisième ligne est de 130, des taux de succès de 50%, 60%, ou 70% seraient estimés avec une précision de +/- 13,0%, 13,0% et 12,1%.

Aspect statistique (2)

200 personnes seront incluses.
On estime qu'à la fin de la période 1, avec ces effectifs et s'il n'y a aucun inclus à tort et aucune personne ayant une Charge Virale <1000 copies/ml à J0, des taux de succès virologique de 30%, 40%, ou 50% seraient estimé avec une précision de +/- 9.7%, 10.5% et 10.5%, pour une puissance de 80%. En analyse à la recherche des facteurs associés au succès du renforcement de l'observance, si on applique la règle empirique de pouvoir inclure une variable dans un modèle multivarié pour 10 événements (ici 10 succès), on aurait alors 60, 80 et 100 personnes en succès, ce qui permettrait d'évaluer 6, 8 et 10 variables respectivement.
On estime qu'à la fin de la période 2, si le nombre de personnes ayant débuté une troisième ligne est de 130, des taux de succès virologique de 50%, 60%, ou 70% seraient estimé avec une précision de +/- 13.0%, 13.0% et 12.1%, pour une puissance de 80%. En analyse à la recherche des facteurs associés au succès du traitement de troisième ligne, on aurait alors 65, 78 et 91 personnes en succès, ce qui permettrait d'évaluer 6, 8 et 9 variables respectivement.
Après la 100ème inclusion, le conseil scientifique examinera le nombre de personnes incluses devant être exclues de l'analyse pour Charge Virale <1000 copies/ml à J0, les taux de succès et d'échec à M3 des personnes ayant déjà atteint M3, et le nombre de personnes ayant effectivement débuté un traitement de troisième ligne à ce stade. Il en tirera des conclusions sur l'intérêt ou non de proposer une augmentation de la taille de l'échantillon.

Critère de jugement Principal

A la fin de la phase 1 (objectif principal N° 1) : Proportion de patients ayant une charge virale plasmatique inférieure à 400 copies /ml 3 mois après l'inclusion (visite M3), et/ou une baisse de la charge virale plasmatique supérieure à 2 $\log_{10}$copies/ml entre l'inclusion et le 3ème mois (visite M3).

A la fin de la phase 2 :

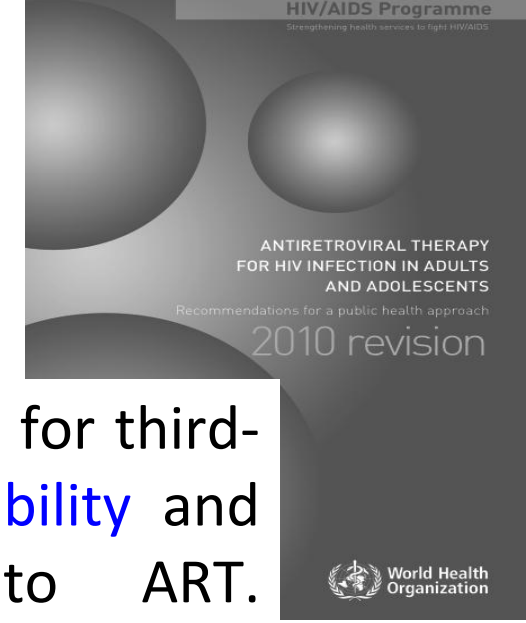
Pour les personnes toujours en deuxième ligne (objectif principal N° 2) : Proportion de patients ayant une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml 16 mois après l'inclusion (visite M16);

Pour les personnes en troisième ligne (objectif principal N° 3): Proportion de patients ayant une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies /ml après 12 mois de traitement antirétroviral de troisième ligne (visite M16).

Calendrier prévisionnel

- Date de début de mise en place : 30 Mars 2012
- Date de première inclusion : 1er Septembre 2012
- Durée des inclusions : 12 mois
- Durée de participation par sujet : 16 mois
- Durée des analyses finales : 5 mois
- Date de dernière visite du dernier patient : 1er Janvier 2015
- Date de fin des analyses : 31 Mai 2015
- Durée totale prévue de l'essai : 36 mois

Third-line regimens
Recommendations



- National programmes should develop policies for third-line therapy that consider funding, sustainability and the provision of equitable access to ART. ***(Conditional recommendation, low quality of evidence)***
- Third-line regimens should include new drugs likely to have anti-HIV activity, such as integrase inhibitors and second-generation NNRTIs and PIs. ***(Conditional recommendation, low quality of evidence)***
- Patients on a failing second-line regimen with no new ARV options should continue with a tolerated regimen. ***(Conditional recommendation, very low quality of evidence)***