



OPTIVAS

# OPTIVAS

Traitement **Optimisé** d'Induction par Rituximab plus Méthotrexate versus Rituximab dans les **Vascularites** associées aux ANCA actives

PHRC-N 2024 – DGOS

Essai randomisé, contrôlé, en double aveugle, de supériorité

*Groupe Français d'Etude des Vascularites – 02/04/2026*

**Investigateur coordonnateur:**

**Benjamin Thoreau, MD PhD**

Médecine interne et Immunologie clinique, CHU de Tours

Université de Tours, Inserm U1100 CEPR 'Biology of innate T cells & Lung immunity'



**Responsable scientifique:**

**Xavier Puechal, MD PhD**

Médecine interne, AP-HP Centre Cochin,

Université Paris Cité

Centre de Référence coordonnateur Maladies auto-immunes systémiques rares de l'adulte

## 64%

Rémission sans CTC à 6 mois (RAVE)

## 30-40%

Taux de rechute à 6-12 mois sous RTX

## ADA anti-RTX

Impact potentiel sur l'efficacité à long terme du RTX

## Problématiques actuelles

Le RTX est le traitement de référence pour l'induction de rémission des VAA, avec le CYC (PNDS 2026, EULAR 2024).

Cependant :

- Rémission soutenue sans CTC sous-optimale
- Rechutes fréquentes malgré l'entretien par RTX
- ADA anti-RTX : diminution des concentrations sériques et échappement thérapeutique ?
- Toxicité des CTC au long cours : infections, ostéoporose, diabète, morbi-mortalité

*Nécessité d'optimiser le traitement d'induction*

*Stone et al. RAVE study. NEJM. 2010; Specks et al. NEJM. 2013; Jayne et al. ADVOCATE. NEJM. 2021; Hellmich et al. ARD. 2024; Bitoun et al. JAMA network Open. 2023*

# Rationnel : synergie rituximab et méthotrexate

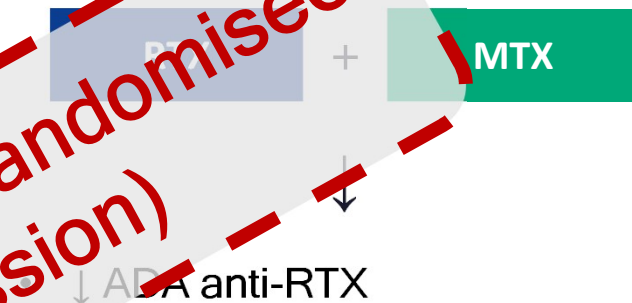
## Données Polyarthrite rhumatoïde

- RTX/MTX versus RTX (*Edwards NEJM 2004*)
- Réduction des ADA anti-RTX
- Amélioration de la réponse clinique
- Réduction du risque d'hypogamma (*Boleto et al. Semin Arthritis Rheum 2018*)
- EIG similaires ~10%

## Données rétrospectives

- Sorin et al. *Rheumatology* 2022
- GPA réfractaire : RTX/MTX en traitement de sauvetage
  - 88% de réponse globale à 6 mois
  - Aucun arrêt pour effet indésirable grave

## Hypothèse mécanistique



- ↑ Concentrations sériques RTX
- ↑ Déplétion lymphocytes B
- ↓ Hypogammaglobulinémie

Rémission soutenue sans GC ?

*Edwards et al. NEJM. 2004 ; Bitoun et al. JAMA Net Open. 2023 ; Boleto et al. Semin Arthritis Rheum. 2018 ; Sorin et al. Rheumatology. 2022*

**Pas d'étude contrôlée randomisée (Taux de rémission)**

## Objectif principal

Déterminer la supériorité du traitement combiné RTX/MTX par rapport à la monothérapie par RTX dans l'induction d'une rémission clinique complète soutenue sans corticoïdes aux semaines 26 et 52 chez les patients atteints de VAA active

## Critère de jugement principal

Proportion de patients en rémission clinique complète sans corticoïde

→ BVAS = 0 + prednisone 0 mg/jr<sup>\$</sup>, aux semaines S26 ET S52

## Objectifs secondaires

Survie globale, survie sans rechute, RC à S26, RC à S52, rémission clinique ET immunologique, proportion de rechute majeure, sécurité, VDI,

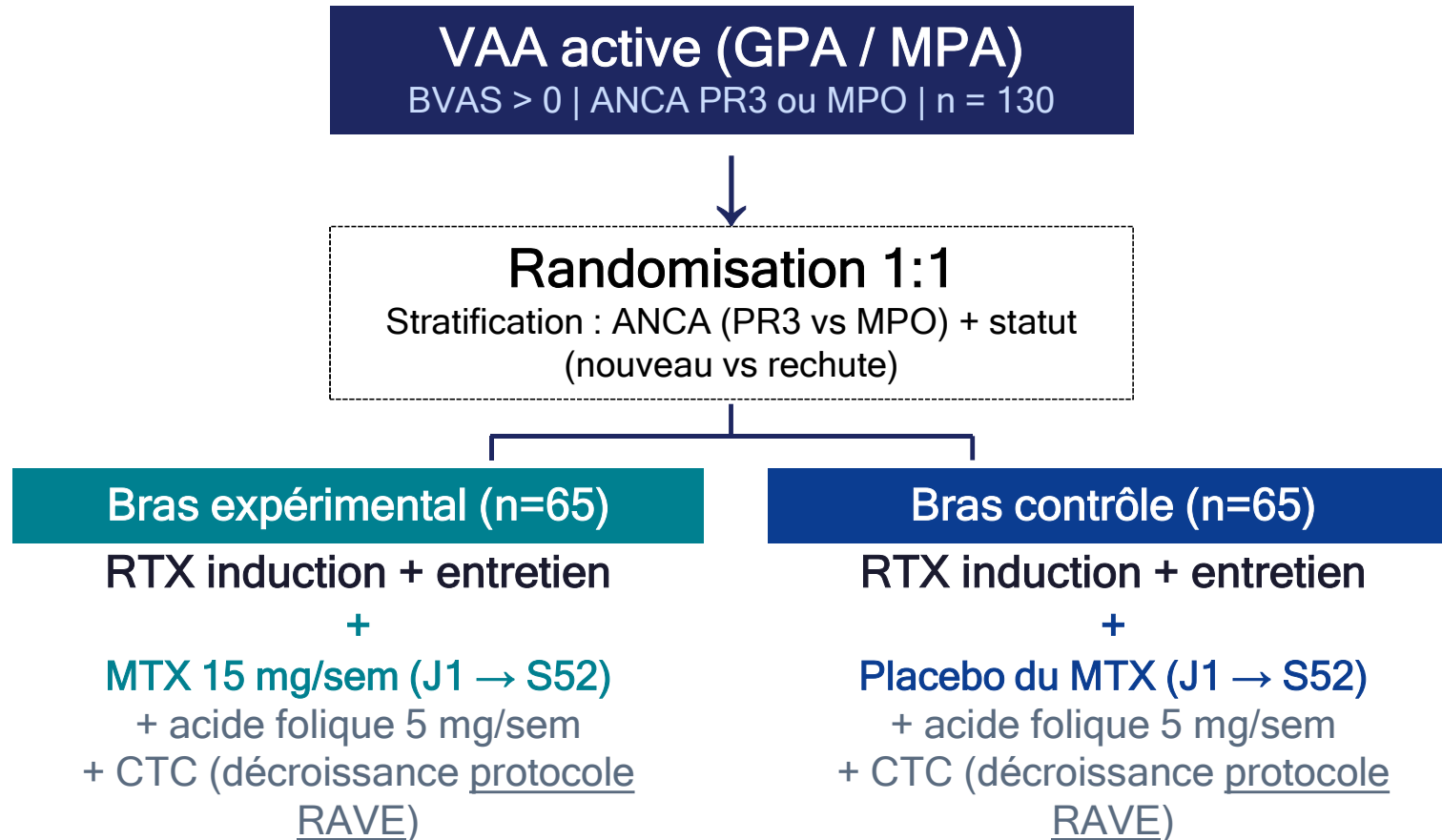
Pharmacocinétique du RTX et relation concentration-réponse, ADA anti-RTX, hypogamma

Médico-économique, biothèque

<sup>\$</sup>Etude RAVE

# Design de l'étude

*Essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, de supériorité, en 2 groupes parallèles*



**CJP : Rémission complète soutenue sans GC (BVAS=0, prednisone=0) à S26 ET S52**

## Critères d'Inclusion

Patients GPA et MPA actives, inaugural ou rechute, traitement d'induction de la rémission par rituximab, sans maladie rénale sévère.

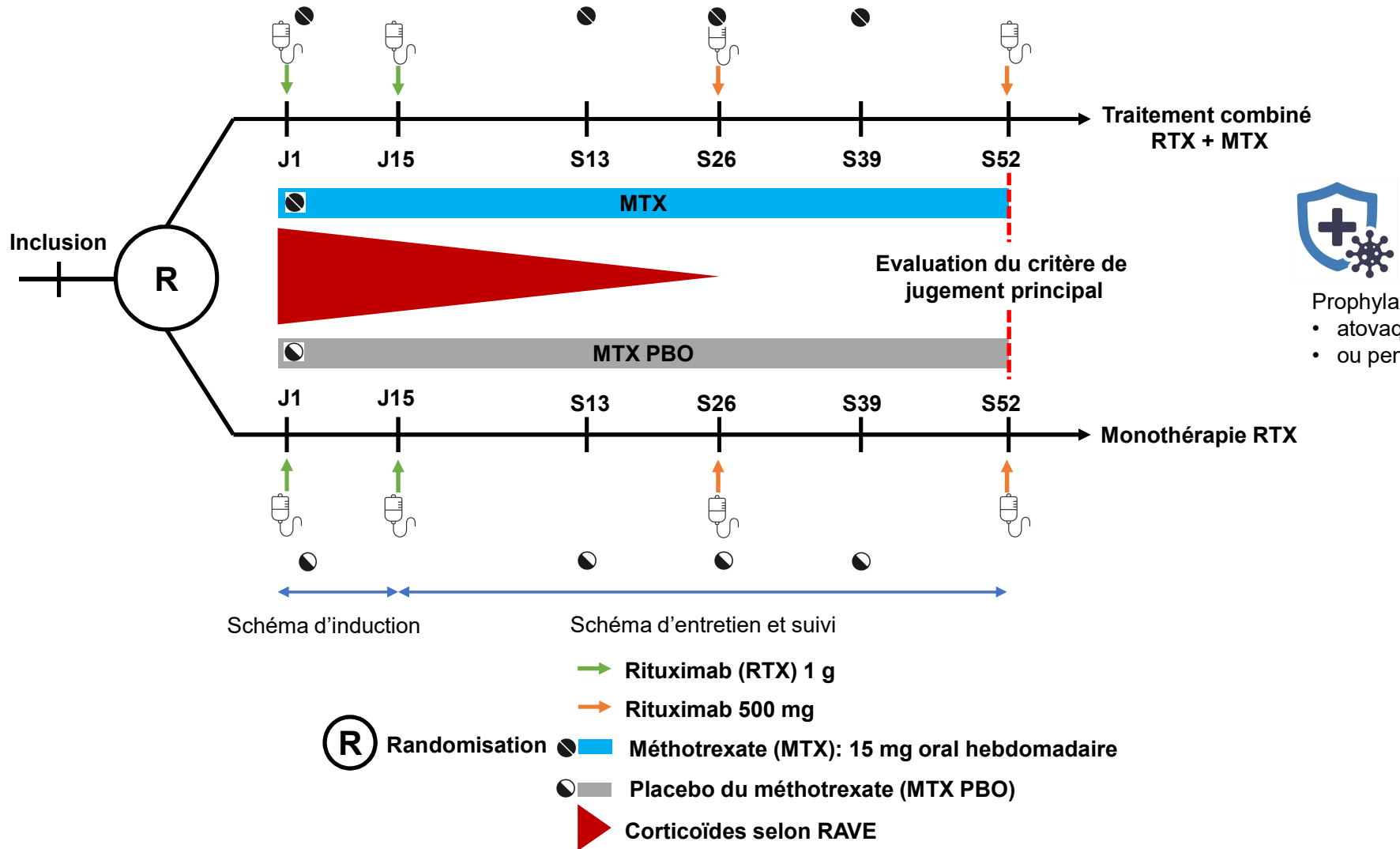
- Diagnostic de **GPA** ou de **MPA** répondant aux critères de classification ACR/EULAR 2022
- ANCA anti-PR3 ou -MPO (dot ou elisa)
- Nouveau diagnostic / Poussée
- **Maladie active** (BVAS >0) nécessitant induction
- Au moins un élément grave/majeur du BVAS
- **Clairance de la créatinine > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**
- **Pas de traitement antérieur par méthotrexate**
- Âge ≥18 ans, consentement

## Critères de non inclusion

- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)
- Positivité conjointe des **Ac anti-MBG**
- **Maladie ne nécessitant pas de traitement d'induction par RTX**
- Hémorragie alvéolaire grave nécessitant une **ventilation mécanique**
- **GB < 4 G/l** ou **plaquettes < 120 G/l**
- **ALT/AST > 2,5 x Normale**
- **Allergie aux Ac monoclonaux** ou au méthotrexate
- **Infection systémique active** - Hépatite B/C active, infection par le VIH, tuberculose, COVID <1 mois
- **Malignité au cours des 5 dernières années**, à l'exception d'un carcinome in situ
- **CYC dans les 6 mois** ou **CTC >0.5 mg/kg/jr (>30 jours)** ou **RTX dans les 6 mois**
- **Grossesse**

# Timeline de l'étude

Design : essai randomisé, contrôlé, double aveugle, 130 patients (65/bras)



# Faisabilité et Retombées attendues

## Faisabilité

30 centres

130 patients / 30 mois

~2-3 patients/centre/an

Protocole d'induction J1 J15\*

Reseau GFEV :

- MAINRITSAN : 118 patients en 21 mois
- MAINRITSAN2 : 162 patients en 13 mois

Soutien de l'Association France Vascularites

Biostatistiques : CRESS METHODS (Pr Porcher)

## Retombées attendues

60% → 82%

Rémission soutenue sans CTC attendue

Impact clinique :

- Réduction des rechutes et de la dépendance aux CTC
- Réduction de l'immunogénicité (ADA)
- Meilleure qualité de vie

Impact scientifique :

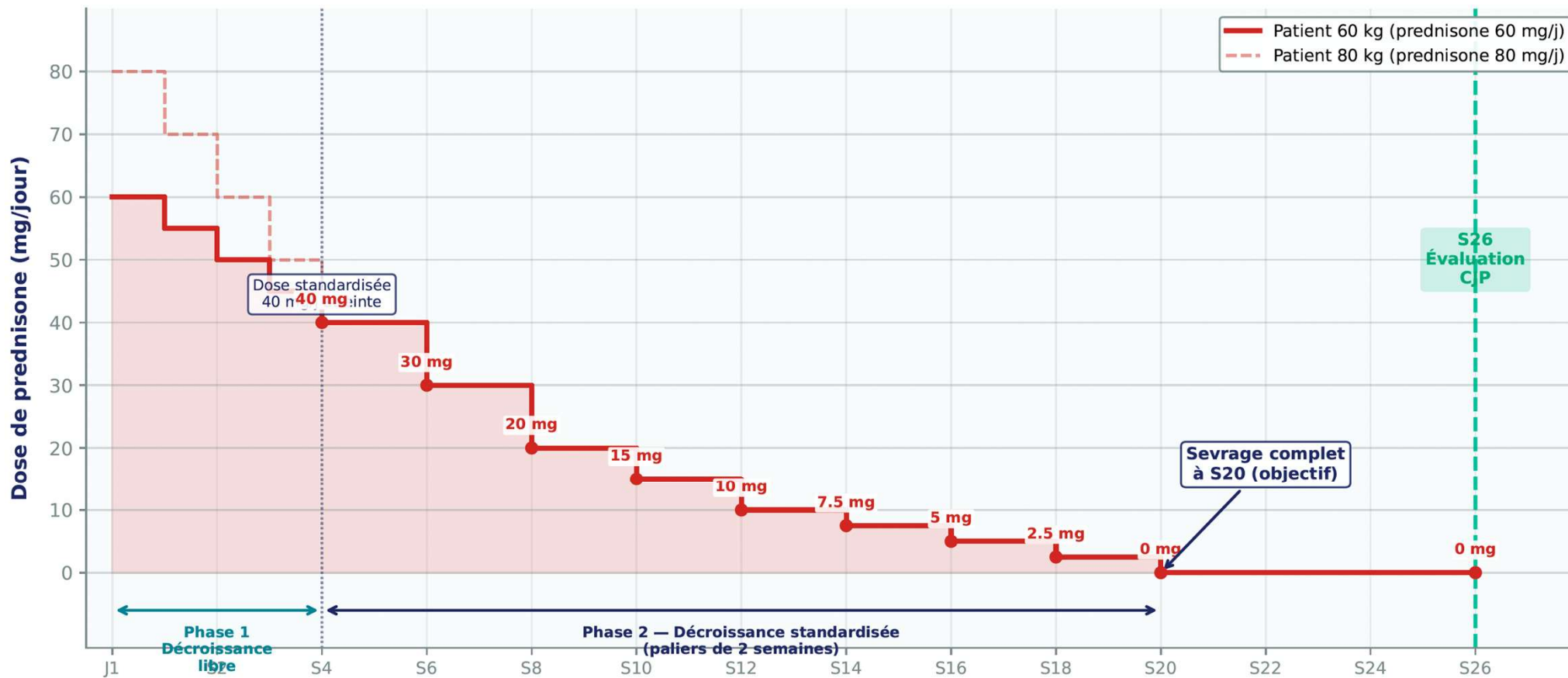
- 1er RCT RTX/MTX dans les VAA
- Données PK/PD et relation ADA-réponse
- Analyse médico-économique intégrée

Calcul d'effectif : 130 patients (65/bras)  
Hypothèse : 60% → 82% |  $\alpha$  bilatéral = 5% | Puissance = 80%

\*Hellmich et al. EULAR guidelines. ARD. 2024; KDIGO 2024. Kidney Int 2024; PNDIS VAA 2026; Bénard et al. ACR Open Rheumatol. 2021

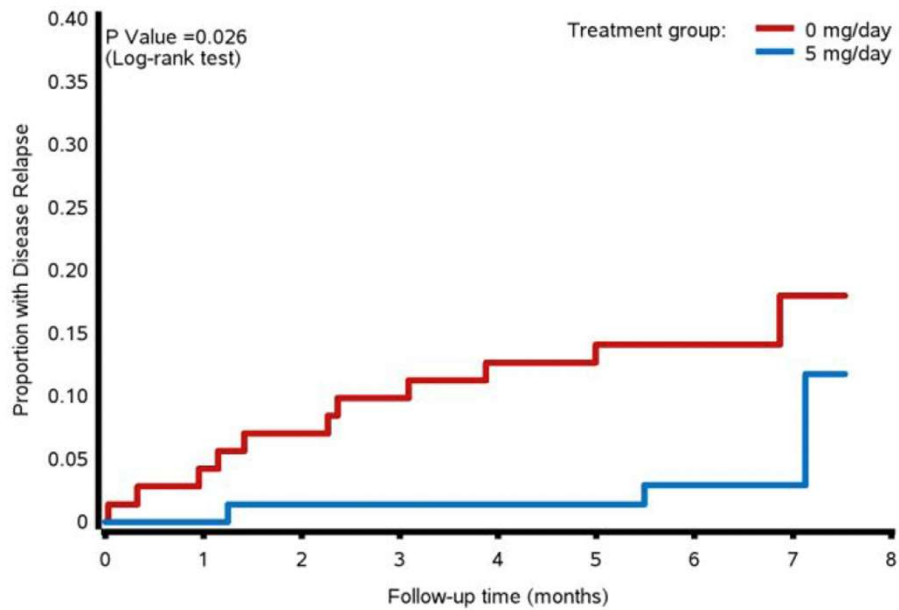


## Schéma de décroissance des glucocorticoïdes — Protocole RAVE (OPTIVAS)



Semaines après J1 (première perfusion de RTX)

Paliers standardisés (à partir de S4) : 40 mg (2 sem) → 30 mg (2 sem) → 20 mg (2 sem) → 15 mg (2 sem) → 10 mg (2 sem) → 7.5 mg (2 sem) → 5 mg (2 sem) → 2.5 mg (2 sem) → 0 mg



Number at risk:	0	1	2	3	4	5	6	7	8
0 mg/day	71	68	66	64	62	61	40	16	
5 mg/day	72	72	71	71	71	69	48	13	

Figure 2: Time to Disease relapse in the TAPIR Trial

**B. Rate of disease relapse at Month 6 stratified by use of rituximab**

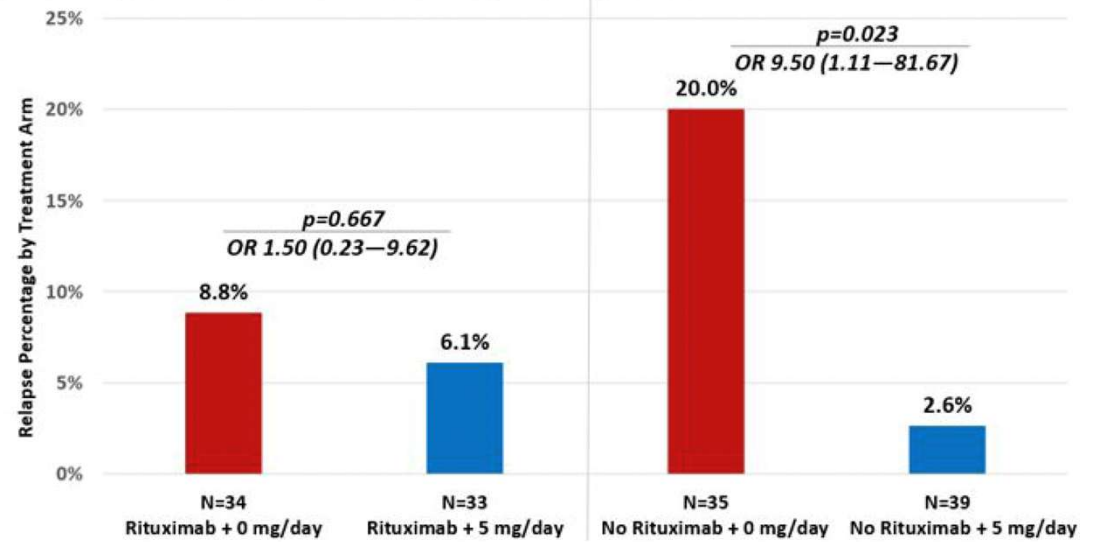


Figure 1: Relapse rates in the TAPIR trial

Merckel et al. TAPIR trial. ACR Convergence 2024. Non publié