

**Quels besoins non couverts dans les VAA ?**

**Quelles approches thérapeutiques dans le futur ?**

**Table ronde du GFEV**

3 avril 2025

Anne-Claire Billet, Divi Cornec, Grégory Pugnet, Maxime Samson

# Les besoins identifiés

**Augmenter la réponse thérapeutique et sa durée**

**Diminuer le risque de rechute**

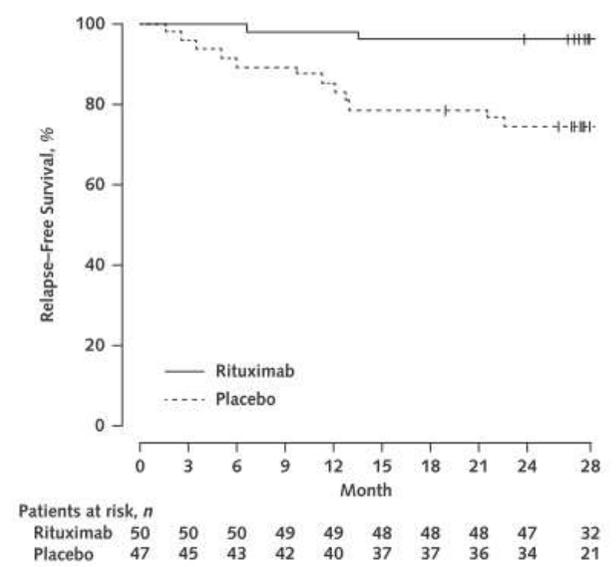
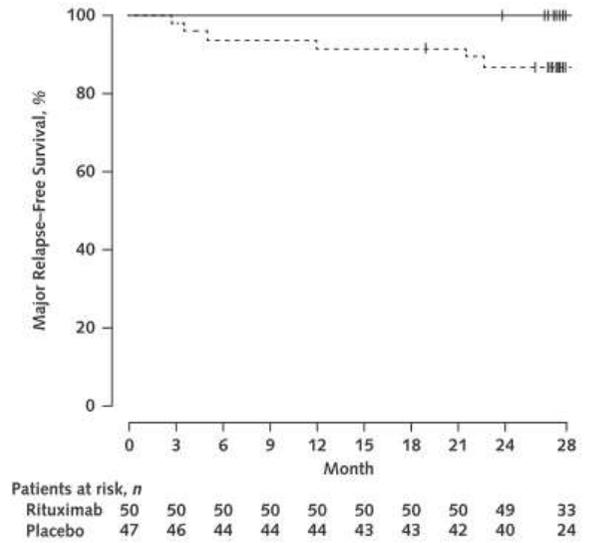
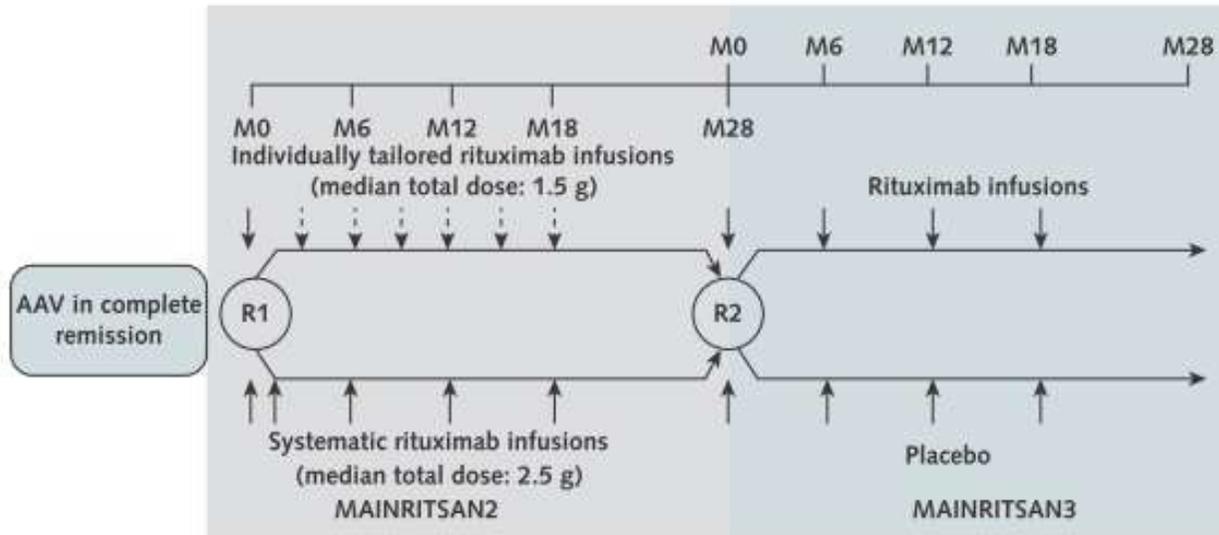
# Comment diminuer le risque de rechute ?

- **Traiter plus longtemps ?**

# Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

A Randomized Trial

Charles P et al. 2020



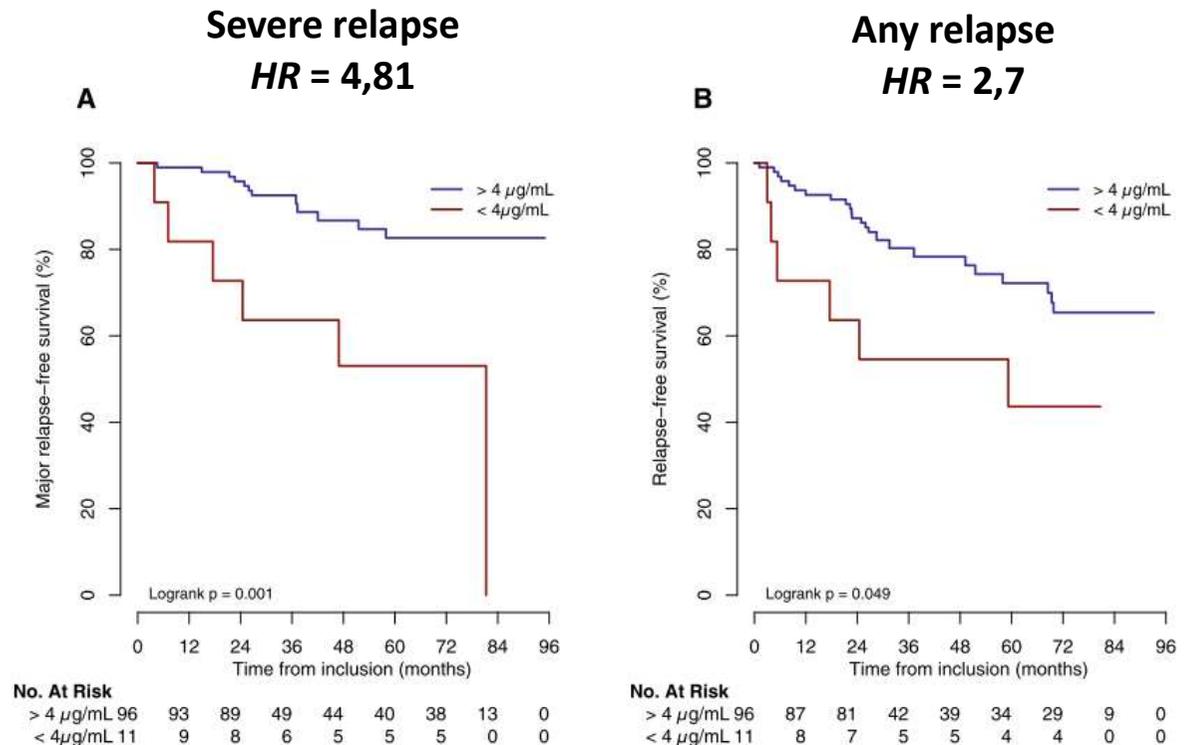
# Comment diminuer le risque de rechute ?

- Traiter plus longtemps ?
- Traiter à plus forte dose ?

# Concentration de RTX

- Etude ancillaire de MAINRITSAN 2
- Dosage de RTX à M3
- 135 patients
- RTX M3 < 4 µg/mL

- Fixed : 2%
  - Tailored : 18%
- } P=0,02



**Figure 2.** Kaplan–Meier curve of major relapses (A) and all relapses (B) according to plasma rituximab (RTX) concentration (<4 µg/ml versus >4 µg/ml) at M3 (CM3) of the maintenance phase.

CLINICAL SCIENCE

Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial *Smith R et al. ARD 2023*

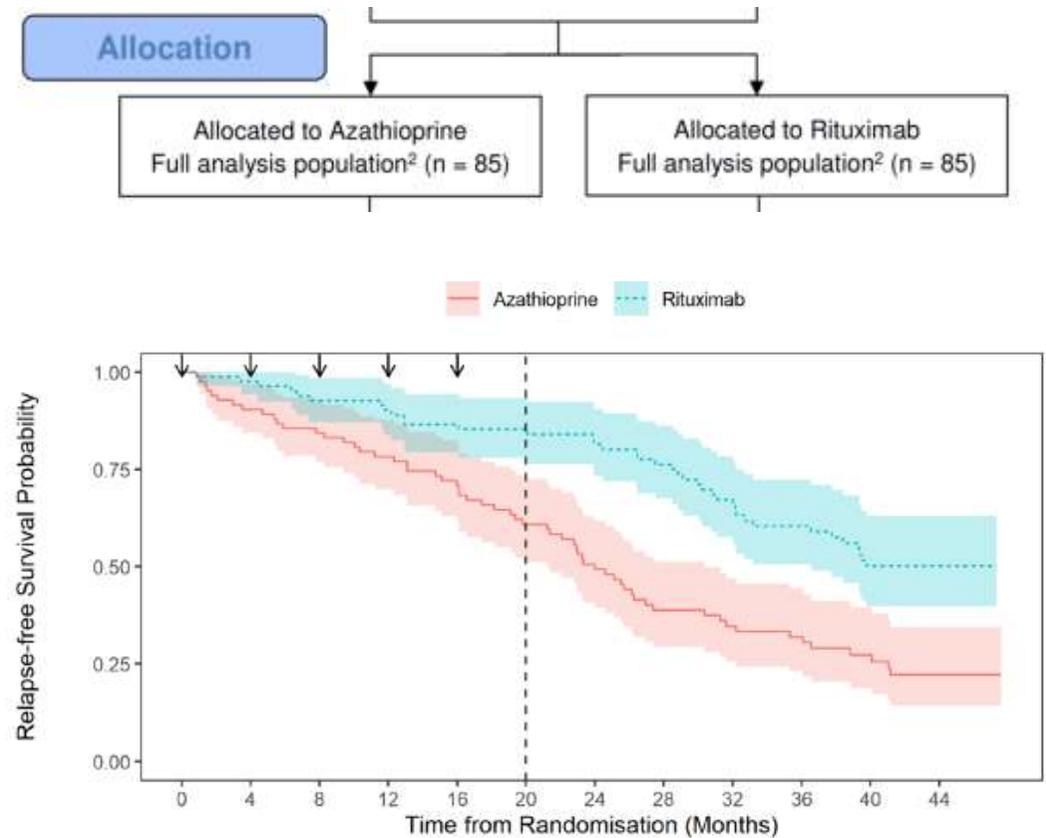
Induction : RTX + CS (0,5 ou 1 mg/Kg/j)  
AZA : 2 mg/Kg/j 24 mois  
RTX : 1 g / 4 mois (M0 à M20)

**RTX >> AZA**

**Groupe RTX :**

- une LEMP

- une hypo gamma et infections répétées → IgIV



# Comment diminuer le risque de rechute ?

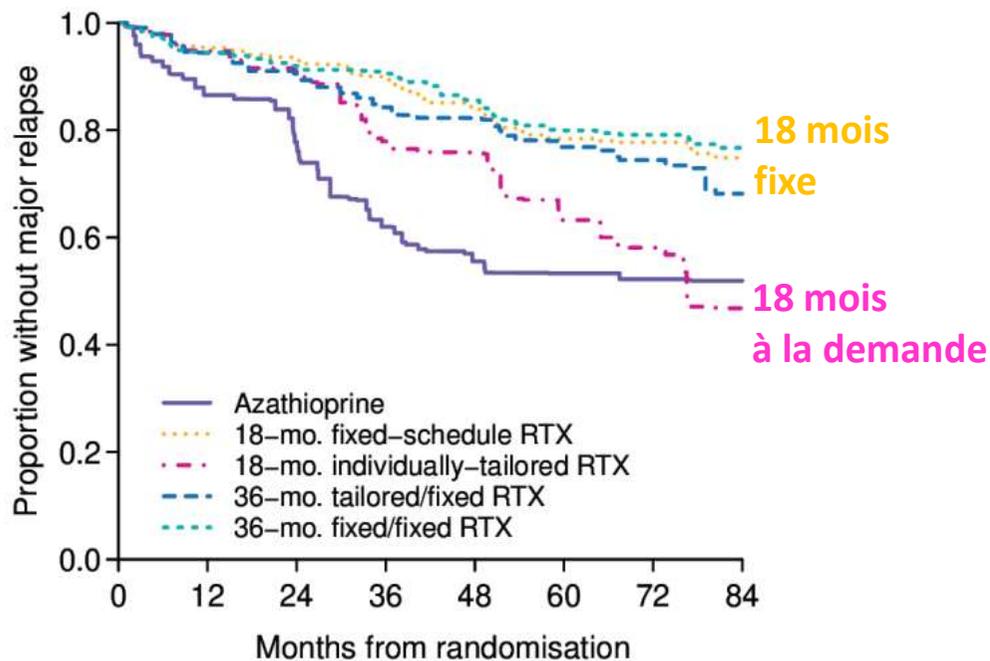
- Traiter plus longtemps ?
- Traiter à plus forte dose ?
- Traiter à la demande ?

# Analyse poolée des essais MAINRITSAN

277 patients des essais MAINRITSAN

## Rechutes majeures

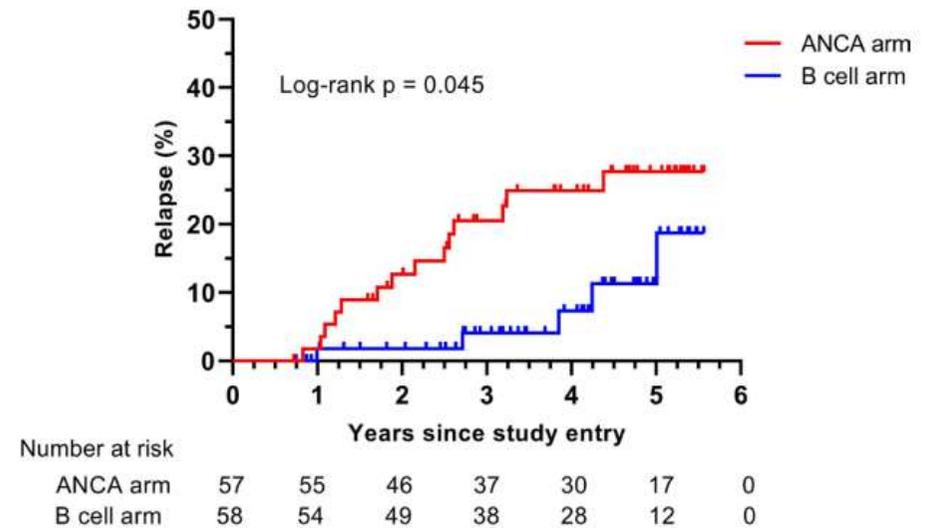
(ajusté sur facteurs de rechute)



Delestre F et al. *ARD* 2023

- **RCT 115 patients**
- GPA/MPA en rémission après >2 ans de ttt d'entretien par RTX à intervalle fixe ; DFG > 20 ml/min

## Time to clinical relapse

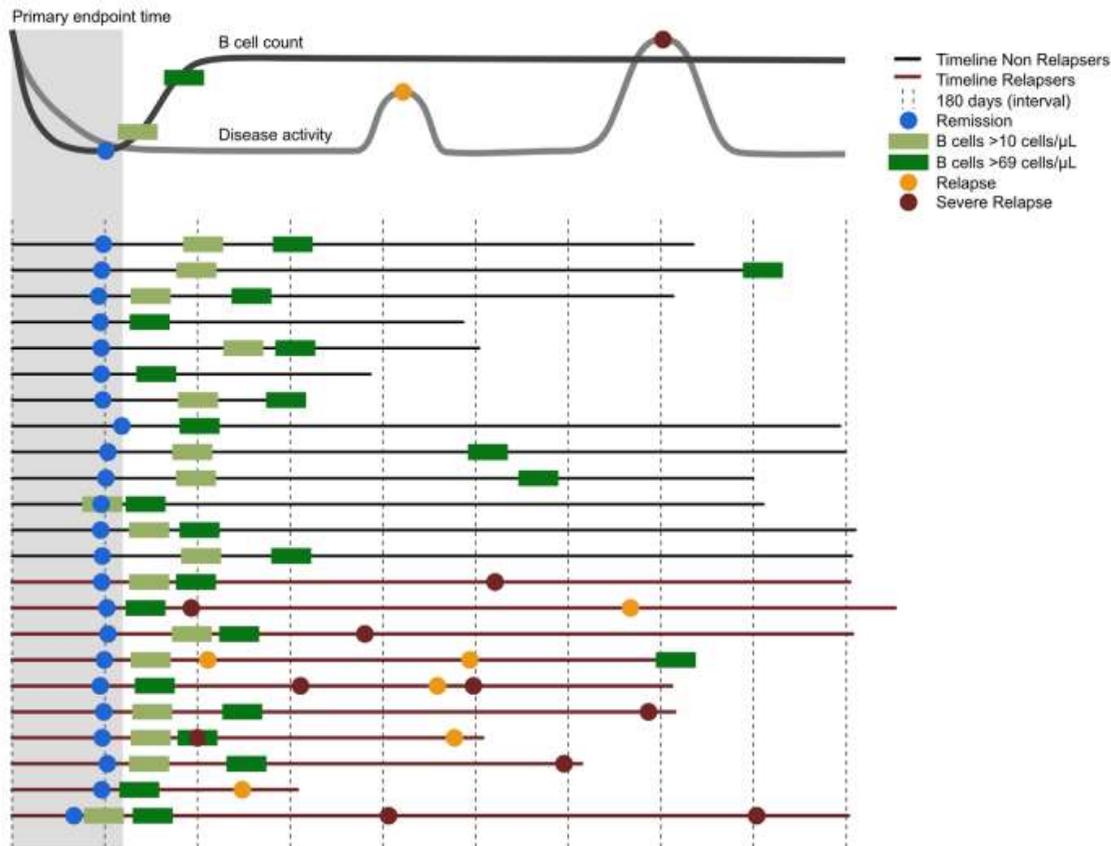


SAE : identique sauf ↑ Covid-19 dans bras B-cells

Zonozi R et al. *ARD* 2023

# Autoreactive Plasmablasts After B Cell Depletion With Rituximab and Relapses in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

*Berti A et al. A&R 2022*



**24 patients** issus de RAVE  
RTX en induction

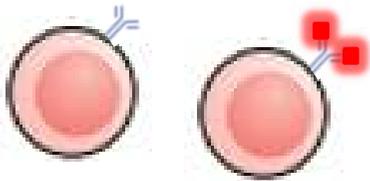
Phénotypage des LB  
**Redétection**  
**Reconstitution**

Durée médiane reconstitution = **12 mois**

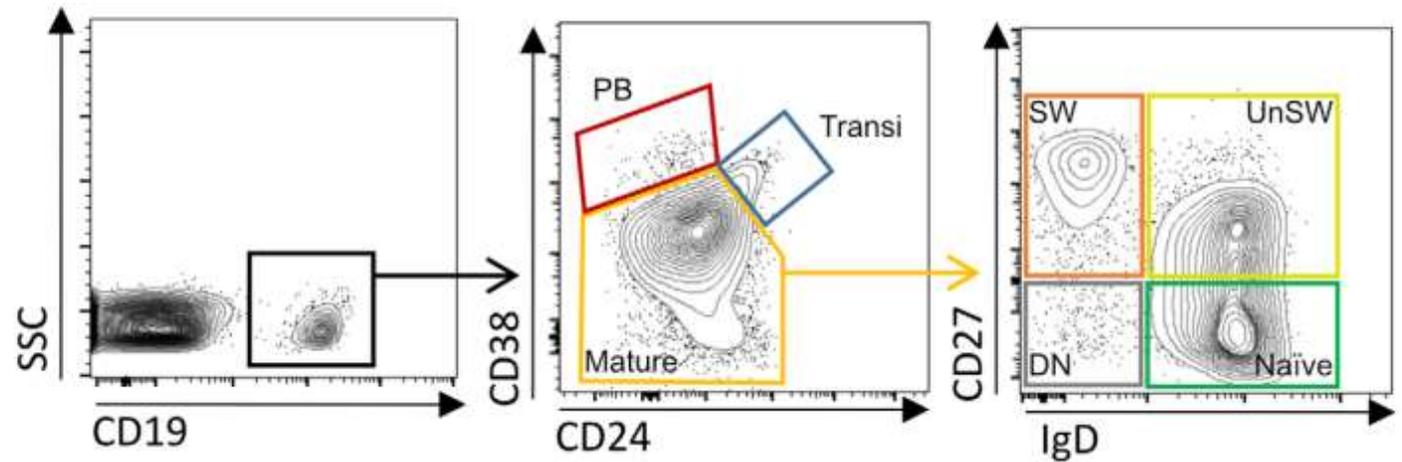
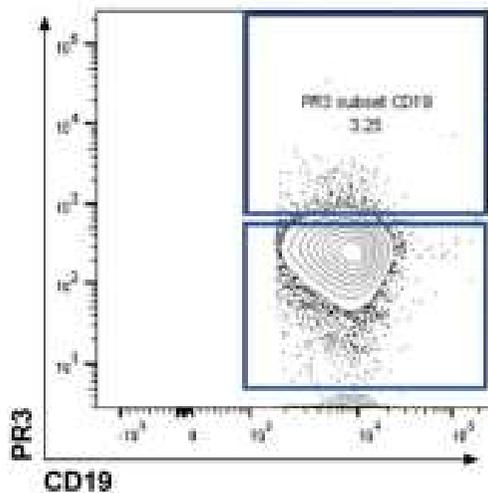
# Autoreactive Plasmablasts After B Cell Depletion With Rituximab and Relapses in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis

*Berti A et al. A&R 2022*

Labeled PR3



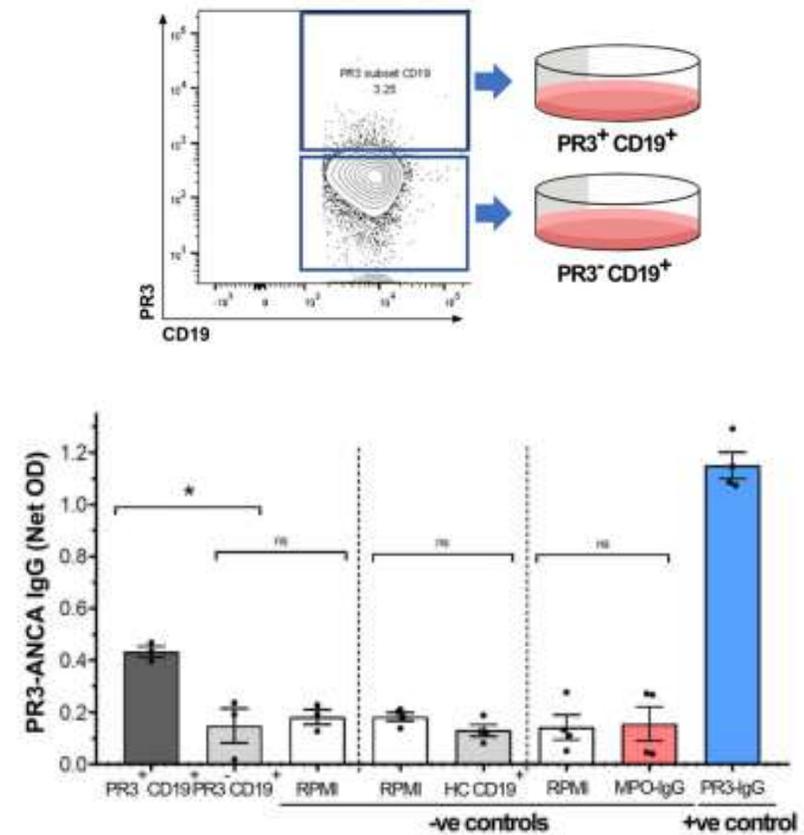
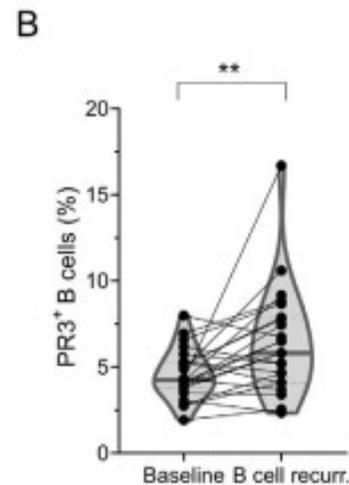
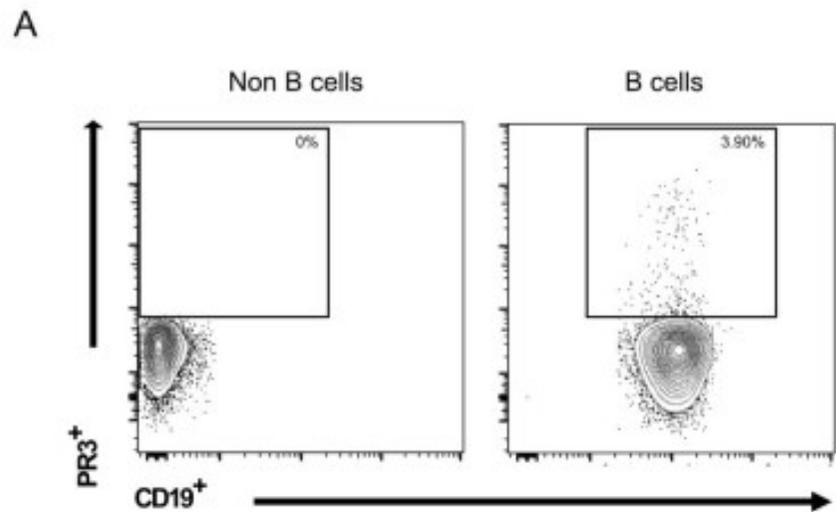
Cytométrie en flux



# Autoreactive Plasmablasts After B Cell Depletion With Rituximab and Relapses in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis

Berti A et al. A&R 2022

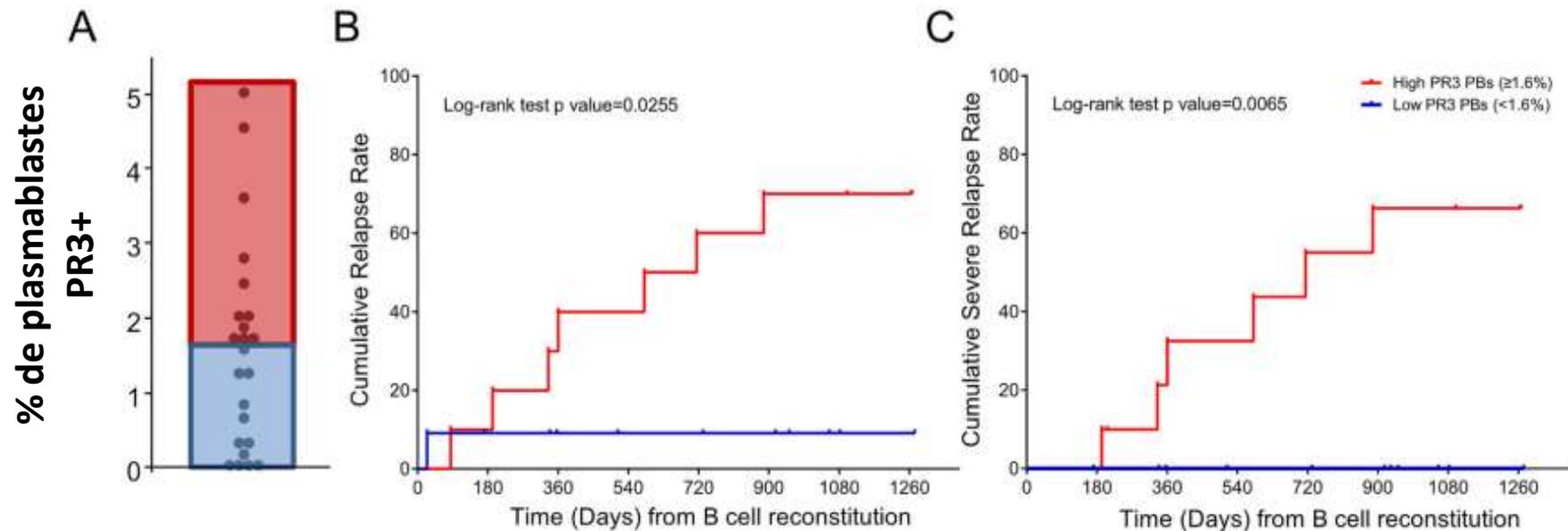
↑ des CD19+ PR3+ lors de la reconstitution B



# Autoreactive Plasmablasts After B Cell Depletion With Rituximab and Relapses in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis

*Berti A et al. A&R 2022*

En analyse longitudinale, l'augmentation du pourcentage de plasmablastes PR3+ précède la réapparition/augmentation des PR3-ANCA et la rechute

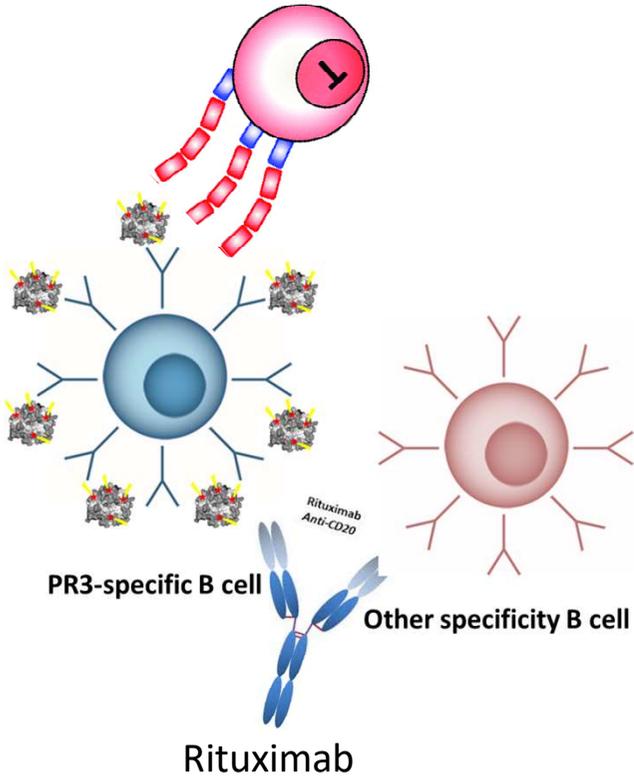


# Nouveaux outils thérapeutiques pour détruire spécifiquement les LB autoréactifs ?

PR3-CAAR-T cell: specific pathogenic B cell depletion  
Improved efficacy, better tolerance



New antibody formats



Marseille  
Immunology  
Biocluster



MAYO CLINIC

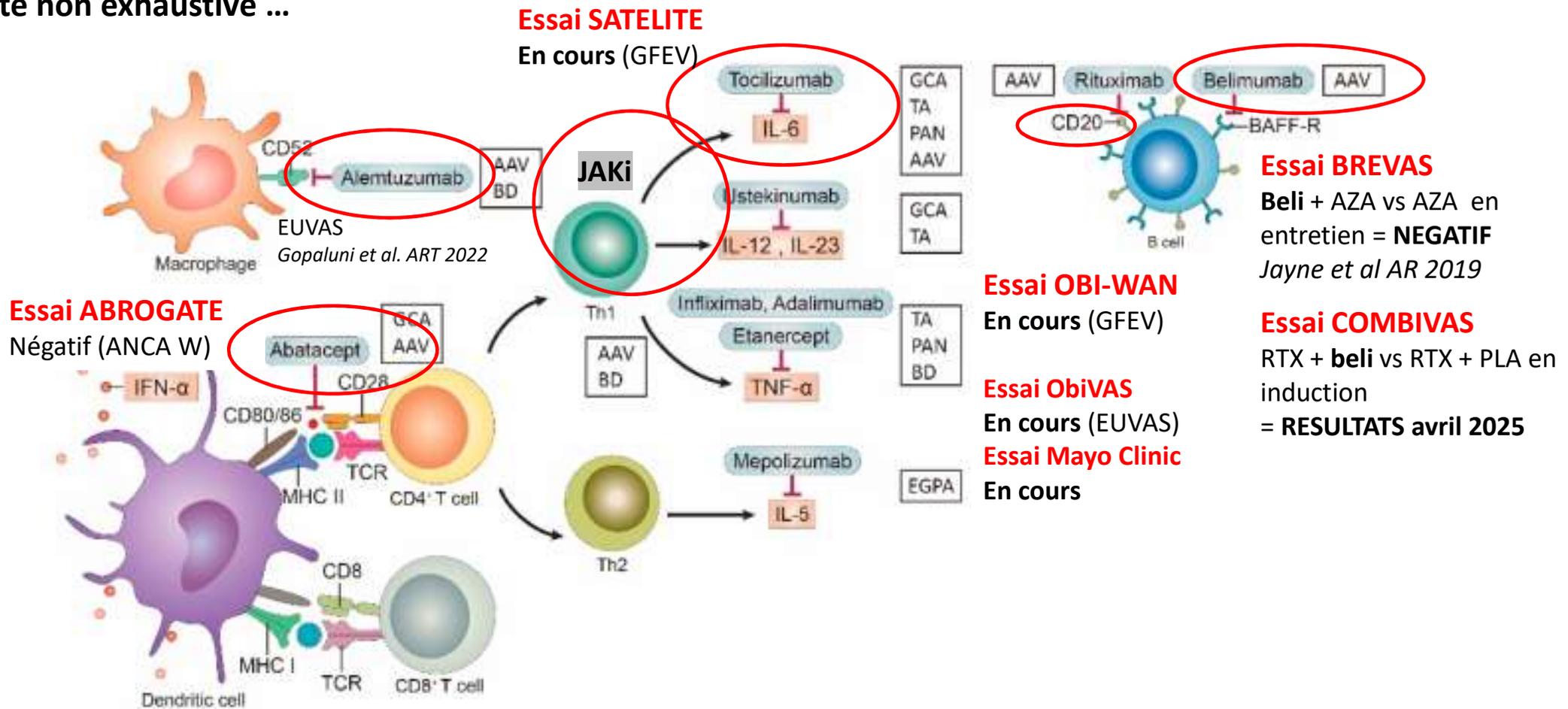


# Comment diminuer le risque de rechute ?

- Traiter plus longtemps ?
- Traiter à plus forte dose ?
- Traiter à la demande ?
- **Obtenir une déplétion B plus profonde ?**

# Autres cibles thérapeutiques dans MPA/GPA

Liste non exhaustive ...

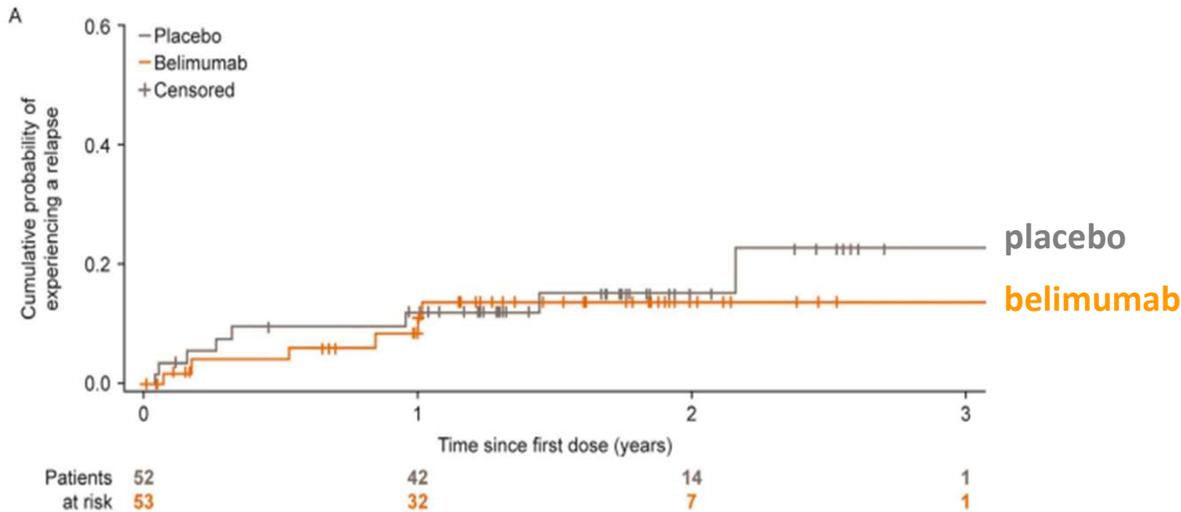


# BELIMUMAB

## Essai BREVAS

« essai tronqué »

- Traitement induction standard (RTX / CYP)
- Entretien par Belimumab IV + AZA vs Placebo + AZA



**Délai survenue rechute -> Pas de différence significative**

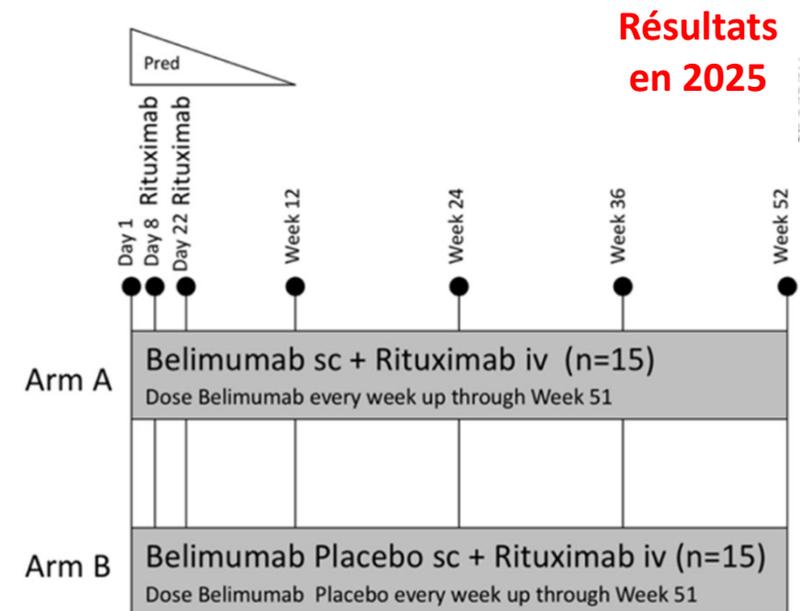
([HR] 1.07, [95% CI] 0.44–2.59; P = 0.884)

Aucune rechute si schéma RTX puis Belimumab

Jayne D et al. *Arthritis and Rheumatology* 2019

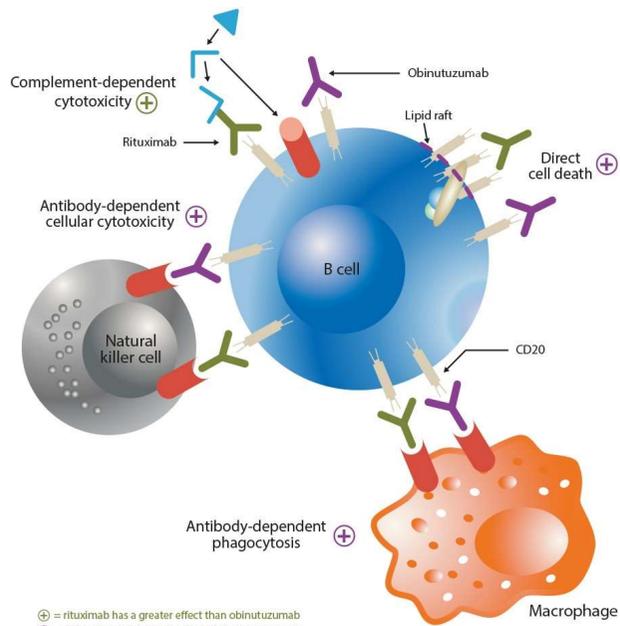
## Essai COMBIVAS

- GPA PR3 +
- Traitement induction par RTX
- Ajout Belimumab SC ou Placebo
- Suivi 24 mois

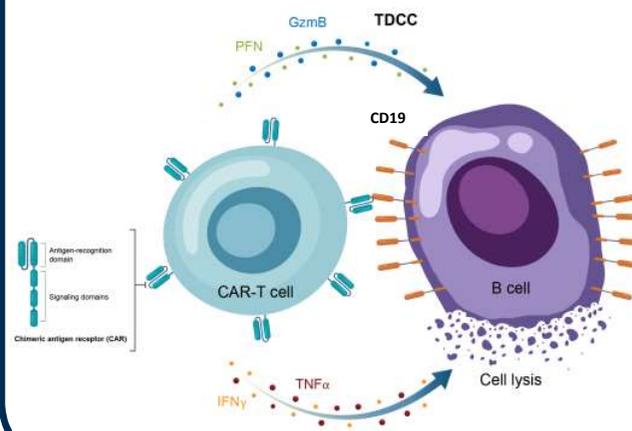


**Délai négativité PR3/rémission/rechute, évolution LB**

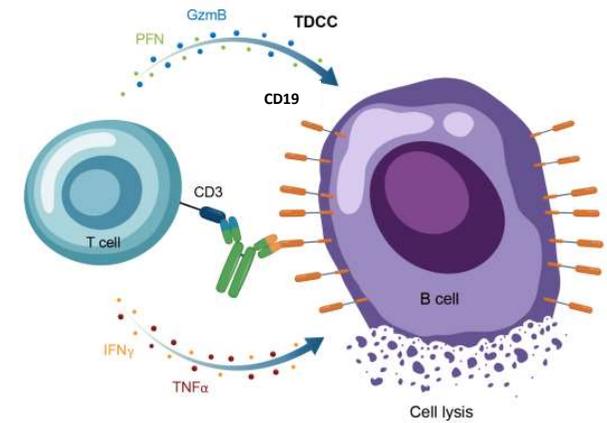
# Obinutuzumab



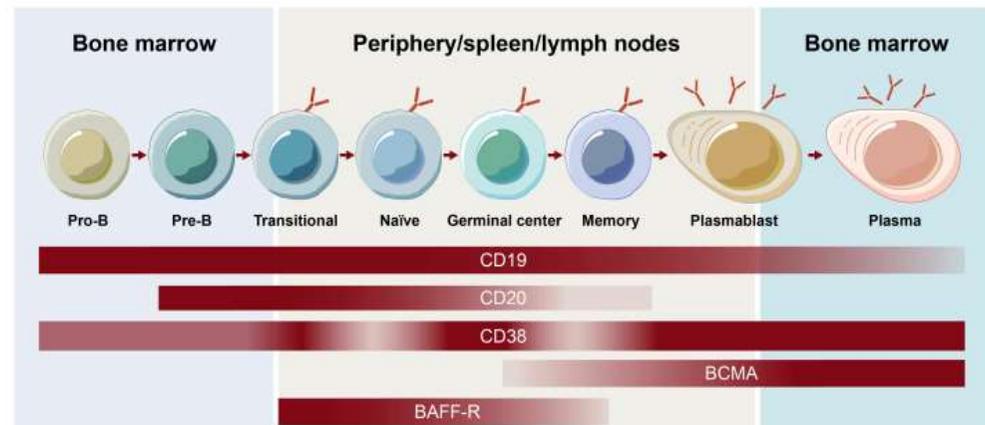
# CAR-T cells anti-CD19



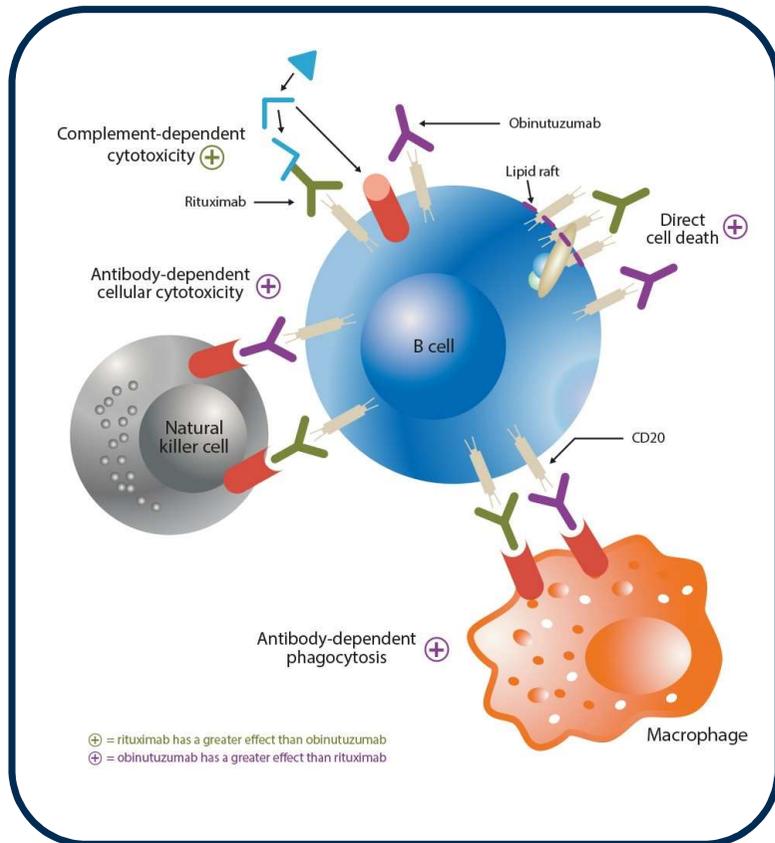
# IgG T-cell engagers anti CD19 (Blinatumomab) anti BCMA (Teclistamab)



**OBI-WAN**



# OBINUTUZUMAB



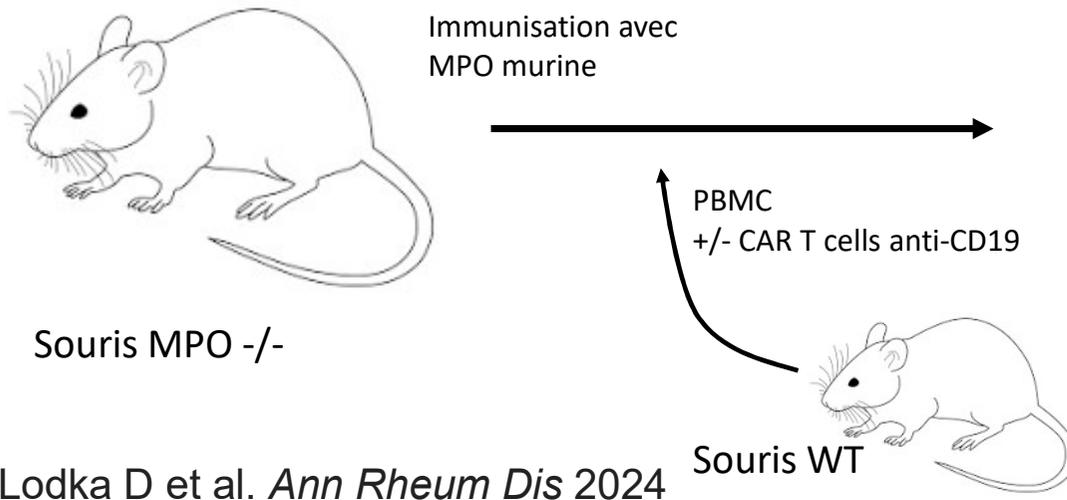
- **Série de 3 cas:** antécédent anaphylaxie au RTX, Obi 2g/2 semaines puis 1g/6 mois (3 perfusions)
- **ObiVas (EUVAS) EN COURS :** essai phase 2, contrôlé en double aveugle ANCA PR3 au diagnostic ou en rechute, comparaison traitement induction RTX (1g J1J15) vs Obi (1g J1J15)  
 Biopsie nasale à l'inclusion  
 → S26 déplétion LB tissus lymphoïdes nasaux (NALT)  
 → Suivi jusqu'à S78: lymphocytes/ANCA/rémission/délai rechute
- **OBI-WAN (GFEV) EN COURS :** essai phase 2  
 ANCA PR3 en rechute, un seul bras Obi 1g J1J15 puis 1g J1J15 à M6  
 Comparaison cohorte de RAVE  
 → Taux de rémission à M6



TRANSLATIONAL SCIENCE

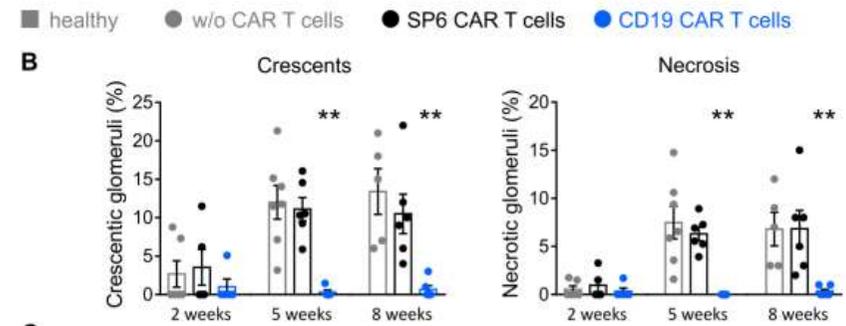
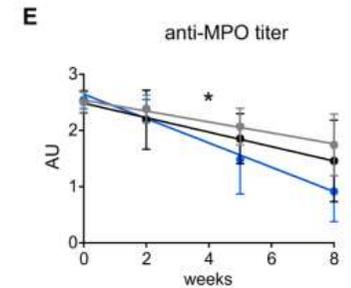
# CD19-targeting CAR T cells protect from ANCA-induced acute kidney injury

Dörte Lodka,<sup>1</sup> Maria Zschummel,<sup>2</sup> Mario Bunse,<sup>2</sup> Anthony Rousselle,<sup>1</sup> Janis Sonnemann,<sup>1,3</sup> Ralph Kettritz,<sup>1,3</sup> Uta E Höpken,<sup>2</sup> Adrian Schreiber  <sup>1,3</sup>



## CAR-T anti CD19 :

- Déplétion B
- ↓ titre MPO
- ↓ GN



**Place à la discussion !**