



Bispecific T cell engagers for treatment-refractory autoimmune connective tissue diseases

Received: 20 June 2025

Accepted: 21 January 2026

Published online: 19 February 2026

Check for updates

A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper

Autoimmune-mediated connective tissue diseases such as antisynthetase syndrome (ASyS) and systemic sclerosis (SSc) have a high unmet medical need. Here we report on treatment under compassionate use with the CD19×CD3 T cell engager (TCE) blinatumomab and the BCMA×CD3 TCE tectistamab in five patients with treatment-refractory ASyS and in five patients with treatment-refractory SSc, respectively. Induction therapy with blinatumomab or tectistamab reduced target cells in affected muscle and skin, respectively, and decreased autoantibody titers. Blinatumomab induced rapid clinical, serological and histological improvement of myositis and stabilization of interstitial lung disease (ILD) in patients with ASyS. Tectistamab improved skin fibrosis, stabilized ILD and resolved tendon friction rubs in patients with SSc. Inhibition of B cell redifferentiation by maintenance therapy with rituximab (RTX) enabled prolonged disease control, even for patients previously unresponsive to RTX. Treatment was associated with adverse events including cytokine release syndrome (CRS) up to grade 3, in two patients with ASyS and in all patients with SSc. No immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) occurred. Respiratory infections treated with antibiotics occurred in six patients. Blinatumomab and tectistamab may offer potential as rescue therapies for patients with treatment-refractory ASyS and SSc.

Connective tissue diseases are characterized by activation of B cells and the presence of specific autoantibodies. Autoantibodies are not only markers of individual diseases but can also activate disease-associated molecular pathways^{1,2}. B cells also drive the pathogenesis of autoimmune diseases by release of inflammatory cytokines, by antigen presentation and by promoting macrophage activation³. ASyS and SSc are two autoimmune-mediated connective tissue diseases with particularly high medical need for novel therapies.

ASyS is a subtype of idiopathic inflammatory myopathy characterized by autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases⁴. Anti-Jo1 autoantibodies are the most frequent ASyS-specific autoantibodies, present in approximately 60–70% of patients with ASyS. The B-cell-depleting anti-CD20 monoclonal antibody RTX is used as an

off-label therapy in ASyS⁵. Recent reports on CD19 chimeric antigen receptor (CAR)-T cells and tectistamab for the treatment of ASyS have sparked interest in alternative B-cell-depleting approaches^{6,7}. However, application of autologous, ex vivo-generated CD19-targeting CAR-T cell therapies requires specific infrastructure and has other disadvantages, such as treatment delay due to CAR-T cell production, potential toxicity of the preconditioning chemotherapy and excessive costs. Alternative approaches may facilitate broader application of deep depletion of CD19⁺ B cells for the treatment of ASyS.

SSc is characterized by autoimmunity, vasculopathy and fibrosis^{8,9}. Anti-topoisomerase 1 and anti-fibrillarin autoantibodies characterize subgroups of patients with diffuse-cutaneous SSc (dcSSc) with severe organ involvement and poor prognosis¹⁰. B-cell targeting

e-mail: jörg.distler@med.uni-duesseldorf.de

Nature Medicine | Volume 32 | April 2026 | 1530–1542

1530

Veille bibliographique

Bispecific T cell engagers dans les maladies du tissu conjonctif réfractaires

ASyS (5 patients) — Blinatumomab (CD19×CD3) + RTX maintenance

Syndrome des antisynthétases, anti-Jo1 +, réfractaires (échec RTX chez 5/5)

SSc (5 patients) — Tectistamab (BCMA×CD3) + RTX maintenance

Sclérodémie diffuse, anti-topoisomérase 1 + (4/5), réfractaires (échec RTX chez 3/5)

Christina Düsing, Andrea-Hermina Györfi, Ayla Nadja Stütz, Laura-Marie Lahu, Franca Sophie Deicher, Yi-Nan Li, Peter-Martin Bruch, Alexandru-Emil Matei, Alexandru Micu, Tim Filla, Sarah Koziel, Alexander Sebastian Hölscher, Manuel Röhrich, Hanns-Martin Lorenz, Mareike Cramer, Gerald Antoch, Jörg Timm, Yousef Abusabha, Tobias Ruck, Bernhard Homey, Alexander Kreuter, Björn Buehring, Aleksandar Radujkovic, Claus Peter Heußel, Melanie Hagen, Ricardo Grieshaber-Bouyer, Georg Schett, Anna Brunn, Sascha Dietrich, Wolfgang Merkt & Jörg H. W. Distler



Schéma thérapeutique — induction TCE puis maintenance par rituximab

Cohorte ASyS (n = 5)

Induction

- Blinatumomab (CD19×CD3) IV continu sur 28 j, dose escalade (9-28 µg/j)
- Réinduction possible en cas de rechute précoce (réalisée chez patient 1 et 2)

Maintenance

- RTX (anti-CD20) répété, ciblé sur la repopulation B circulante

Critères de jugement

- TIS (Total Improvement Score), CK, MMT8, 6MWD, FVC/DLCO, MRI musculaire
- Cellules B circulantes, anti-Jo1, IgG/IgA/IgM, biopsies musculaires

Cohorte SSc (n = 5)

Induction

- Téclistamab (BCMA×CD3) SC, 4 doses sur 2 semaines, escalade 0,06 → 1,5 mg/kg
- Prémédication anti-CRS systématique à partir du patient 6

Maintenance

- RTX (anti-CD20) systématique pour empêcher la repopulation tissulaire par les nouveaux B naïfs

Critères de jugement

- mRSS, TFR (tendon friction rubs), EUSTAR-AI, FVC/DLCO, CT pulmonaire
- Anti-topo1, IgG/IgA/IgM, biopsies cutanées (immunofluorescence)

ASys : Caractéristiques des 5 patients à l'inclusion



Blinatumomab + maintenance RTX

	Pt 1	Pt 2	Pt 3	Pt 4	Pt 5
Âge / sexe	65 F	37 M	47 M	48 F	50 F
Durée maladie (ans)	2	1,5	4	5	5
Anti-Jo1 +	+	+	+	+	+
PID (HRCT)	NSIP	NSIP	—	NSIP/OP	NSIP/OP
FVC, % prédite	65	38	74	30	52
DLCO, % prédite	71	27	86	70	82
6MWD (m)	200	0	440	N/A	375
Myosite	+	+	+	+	+
Échec RTX antérieur	+	+	+	+	+
Nb lignes ≥ 3	+	+	+	+	+

5 patients atteints de syndrome anti-synthétase anti-Jo1 +, tous réfractaires : myosite active + atteinte pulmonaire interstitielle marquée (FVC entre 30 et 74 %).

ASys : Résultats cliniques (S12 et fin de suivi) et tolérance



Blinatumomab + maintenance RTX

Efficacité par patient

Critère	Pt 1	Pt 2	Pt 3	Pt 4	Pt 5
TIS à 3 mois	70 %	60 %	—	N/A	75 %
TIS à fin de suivi	80 % (12 m)	60 % (12 m)	88 % (11 m)	N/A	75 % (2 m)
CK normalisée	✓	✓	✓	✓	✓
MMT8 (Δ vs baseline)	+24	amélioré	+68	N/A	+26
Régression myosite IRM	✓	✓	✓	N/A	—
PID — stabilisation FVC	✓	✓ stable	N/A	✓ FVC ↑	✓
Sevrage corticoïdes	✓	✓	✓	✓	✓

Réponse clinique chez les 5 patients, sevrage corticoïdes obtenu chez tous

Bénéfice maintenu sous RTX, même chez les patients en échec antérieur de RTX seul.

Tolérance ASys

CRS (cytokine release syndrome)

- Grade 3 chez Pt 2 (fièvre + hypoxie) — résolu après pause perfusion + corticoïdes
- Grade 2 chez Pt 4 (hypotension) — tocilizumab

Infections respiratoires

- 4/5 patients ont eu ≥ 1 infection respiratoire traitée par antibiotiques
- Pneumonie à HSV chez Pt 4 (5 mois post-blina)

Pas d'ICANS, pas de décès

- Pas de neurotoxicité, pas de mortalité dans la cohorte

ScS : Caractéristiques des 5 patients à l'inclusion



Téclistamab + maintenance RTX

	Pt 6	Pt 7	Pt 8	Pt 9	Pt 10
Âge / sexe	65 M	52 M	56 M	46 M	46 M
Durée maladie (ans)	18	2	4	3	1
Anti-topoisomérase 1	+	+	+	+	Anti-fibrillarin
SSc diffuse cutanée	+	+	+	+	+
mRSS	21	22	28	38	23
FVC, % prédite	52	80	52	68	54
Atteinte cardiaque (pHI)	+	+	+	+	+
TFR (tendon friction rubs)	3	6	3	+	12
Échec RTX antérieur	—	—	+	+	+

5 hommes, sclérodémie diffuse réfractaire, atteinte pulmonaire (PID) + cardiaque (pHI) chez tous, anti-topoisomérase 1 + (4/5), échec RTX antérieur (3/5).

ScS : Résultats cliniques et tolérance



Téclistamab + maintenance RTX

Efficacité par patient

Critère	Pt 6	Pt 7	Pt 8	Pt 9	Pt 10
mRSS baseline	21	22	28	38	23
mRSS follow-up	10	14	20	20	15
TFR (baseline → FU)	3 → 1	6 → 0	3 → 0	+ → 2	12 → 8
PID — stabilisation	✓	✓	✓	✓	✓
Anti-topo1 baisse	✓ (plateau)	✓ < ULN	✓ < ULN	✓ (en cours)	N/A
EUSTAR-AI baisse	✓	✓	✓	✓	✓

Tolérance ScS

CRS : 5/5 patients

- Grade 1 : Pt 6 et 10 ; grade 2 : Pt 7, 8, 9 (toci) ; grade 3 : Pt 6 (toci + oxygène + vaso)
- Survenue dans les 48 h après 1^{re} dose

Infections

- Candidoses orales/œsophagiennes : Pt 6, 8, 9, 10
- Pneumonies : Pt 10 (2 épisodes)

Pas d'ICANS, pas de décès

Régression cutanée chez les 5 patients, résolution des TFR, stabilisation PID

Téclistamab cible les plasmocytes : baisse rapide et marquée des anti-topo1, hypogammaglobulinémie transitoire (IgA et IgM sous le seuil chez 4/5, IgG < 400 mg/dL chez tous à J49) → suppléments IVIG.

Ce que démontre cette série

Première démonstration de l'efficacité des TCEs dans ASyS et SSc réfractaires

- Blinatumomab → myosite + stabilisation PID (ASyS) ; téclistamab → régression cutanée mRSS, TFR, PID (SSc)

Efficacité chez des patients en échec antérieur de RTX

- Les TCEs ciblent les B/plasmocytes tissulaires que le RTX épargne
- Maintenance par RTX prévient la repopulation B après TCE

Alternative aux CAR-T

- Pas de production ex vivo, pas de chimio de conditionnement, déploiement plus simple
- Accessible aux patients exclus des essais CAR-T (atteinte cardiaque, PID avancée)

Tolérance acceptable mais à monitorer

- CRS gérable (toci ± corticoïdes), pas d'ICANS, pas de décès, mais infections fréquentes

Limites et perspectives

- Série de cas (n = 5 + 5), usage compassionnel — pas d'essai contrôlé
- Suivi médian ~12 mois — durabilité à plus long terme à confirmer
- Hypogammaglobulinémie marquée sous téclistamab → IVIG substitutive nécessaire
- Schémas de maintenance encore à standardiser
- Essais cliniques prospectifs nécessaires pour positionner les TCEs en pratique