

PHOENYCS GO dapirolizumab pegol dans le LES modéré à sévère



Essai de phase 3 randomisé, double aveugle, contre placebo; 315 patients (177 centres, 25 pays)

Rationel dapirolizumab pegol

- Inhibiteur du ligand CD40 (CD40L) pour bloquer le 2ème signal d'activation des lymphocytes T
- Fragment Fab' PEGylé, sans région Fc → pas d'activation plaquettaire, pas de passage transplacentaire
- Mécanisme distinct des biothérapies actuelles (belimumab/rituximab ciblent les lymphocytes B, anifrolumab cible l'IFN de type I)

Critères d'inclusion

- Adultes ≥ 16 ans, LES (ACR 2019), sérologie active (en sus des anti-noyaux), activité modérée-sévère : BILAG-2004 grade B dans ≥ 2 organes ou grade A dans 1 organe
- Exclusion : néphrite lupique sévère et atteinte SNC majeure

Schéma — 48 semaines, randomisation 2:1

- Dapirolizumab pegol 24 mg/kg IV / 4 sem + SoC (n = 208) vs placebo IV / 4 sem + SoC (n = 107)
- Décroissance imposée des corticoïdes $\leq 7,5$ mg/j à S24 (EULAR 2019)

Critère principal

- Réponse BICLA à S48 (BILAG-based Composite Lupus Assessment)

Caractéristiques de la population à l'inclusion



PHOENYCS GO — 315 patients dans le full-analysis set (208 dapir vs 107 placebo)

	Dapirolizumab pegol (n = 208)	Placebo (n = 107)
Âge médian, ans (IQR)	43,5 (36,0–52,0)	41,0 (32,0–50,0)
Femmes, n (%)	193 (93)	100 (94)
Caucasien, n (%)	128 (62)	63 (59)
Hispano-latino, n (%)	77 (37)	40 (37)
Antipaludéens, n (%)	166 (80)	91 (85)
Corticoïdes systémiques, n (%)	171 (82)	87 (81)
Dose moyenne prednisone, mg/j	7,9	9,6
Prednisone > 7,5 mg/j, n (%)	105 (51)	51 (48)
Immunosuppresseurs, n (%)	129 (62)	70 (65)
Anti-dsDNA > 10 IU, n (%)	91 (44)	62 (58)
Complément C3 < LLN, n (%)	65 (31)	42 (39)
Complément C4 < LLN, n (%)	116 (56)	57 (53)
FACIT-Fatigue moyenne	28,5	27,7

Population caractéristique du LES modéré-sévère : 93 % de femmes, âge médian ~43 ans. Léger déséquilibre : anti-dsDNA + plus fréquents dans le placebo (58 % vs 44 %).

Résultats — critère principal, secondaires et tolérance



Efficacité à 48 semaines (Δ % dapi vs placebo)

Critère	Dapi (n=208)	Placebo (n=107)	Δ (IC 95 %)
BICLA à S48 (PRINCIPAL), %	50	35	+14,6 (3,3 – 25,8) ; p = 0,011
BICLA à S24 (1er secondaire), %	47	38	+7,9 (–3,6 – 19,4) ; NS
Poussées BILAG sévères (S48), %	12	23	+11,5 (1,4 – 21,6)
LLDAS $\geq$ 50 % des visites, %	24	16	+7,2 (–1,5 – 16,0)
BICLA à S12, %	40	29	+10,8 (–0,1 ; 21,7)
Réponse SRI-4 à S48, %	60	41	+18,8 (7,3 – 30,3)
LLDAS à S48, %	41	20	+20,9 (10,7 – 31,2)
Rémission DORIS à S48, %	19	8	+10,7 (3,1 – 18,3)
Δ FACIT-Fatigue (>0 = mieux)	+8,9	+5,2	+3,7 (1,3 – 6,1)
☒ Prednisone $\leq$ 7,5 mg/j (si >7,5 BL), %	72	53	+17,1 (0,7 – 33,4)

Tolérance sur 48 semaines

n (%)	Dapi (n=213)	Placebo (n=108)
Tout EI	176 (83%)	81 (75%)
EI grave	21 (10%)	16 (15%)
Décès	1 (sepsis sur gangrène)	0
Infections sévères	3 (1%)	4 (4%)
Hypersensibilité perfusion	6 (3)	0
MACE (IDM)	1	0

Pas de surrisque d'événements thrombo-emboliques (préoccupation classique des anti-CD40L). Infections plus fréquentes mais sévères comparables.

Critère principal atteint à S48 — mais le S24 négatif arrête la hiérarchie statistique

Bénéfice cohérent et large sur les critères descriptifs (LLDAS, DORIS, SRI-4, fatigue, épargne CS).

Ce que démontre PHOENYCS GO

Critère principal atteint

- BICLA S48 : 50 % vs 35 %, $\Delta +14,6$ ($p = 0,011$)
→ premier essai positif d'un anti-CD40L en phase 3 dans le LES

Bénéfice clinique cohérent et large

- LLDAS, DORIS, SRI-4, poussées sévères, fatigue (FACIT), épargne cortisonique

Limite statistique : hiérarchie stoppée à S24

- Effet d'apparition lente → séparation stable seulement vers S36

Tolérance favorable

- Pas d'événement thrombo-embolique (point critique pour anti-CD40L)
; infections un peu plus fréquentes ; 1 décès (sepsis)

Atout pharmacologique distinct

Fab' PEGylé sans Fc → pas de passage transplacentaire (intérêt pour la grossesse)

Perspective

*Commentaire van Vollenhoven
Lancet 2026 ; 407 : 2267*

- Nouvelle cible (CD40-CD40L = signal 2 d'activation T), complémentaire de belimumab/rituximab (B) et anifrolumab (IFN-I)
- **Limites** : taille d'effet modeste, réponse < 50 %, séparation lente (S36)
- Population restreinte : exclut néphrite lupique sévère et SNC
- Effet positif sur la fatigue

Confirmation en cours : PHOENYCS FLY (phase 3, NCT06617325)