

ETRASIMOD

VELSIPITY®

Cette fiche médicament vise à aider le patient à mieux comprendre le traitement qui lui est proposé. Elle s'adresse aux personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), en tenant compte des modalités particulières d'utilisation des traitements dans ces pathologies. Elle vient en complément de la notice légale fournie avec chaque médicament.

Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID (www.getaid.org).
Editée en 2025 par les gastroentérologues du GETAID.

INDICATIONS ET EFFICACITÉ

L'étrasimod (Velsipity®) appartient à la famille des modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1). Il se lie sélectivement avec une affinité élevée aux sous-types 1, 4 et 5 du récepteur S1.

Les récepteurs S1P, lorsqu'ils sont activés, permettent aux lymphocytes (un sous-type de globules blancs) de quitter les ganglions lymphatiques où ils sont stockés et de gagner l'intestin enflammé pour y entretenir cette inflammation. Lors de la fixation du récepteur S1P par l'étrasimod, celui-ci est internalisé (il rentre dans la cellule) et devient donc rendu inactif. Les lymphocytes ne peuvent plus migrer vers l'intestin pour y entretenir l'inflammation.

Au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'étrasimod a démontré son efficacité dans plusieurs études le comparant au placebo (médicament inerte). Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la rectocolite hémorragique en 2024.

Il a ainsi été établi que l'étrasimod était efficace chez les patients adultes pour le traitement de la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez l'adulte et l'adolescent de ≥16 ans, notamment après échec ou intolérance aux traitements conventionnels ou biologiques.

MODALITÉS D'UTILISATION CHEZ L'ADULTE

L'étrasimod Velsipity® s'administre sous forme de comprimé. La posologie est indépendante du poids, elle est de 2 mg d'étrasimod, soit un comprimé, une fois par jour. Il est conseillé de prendre le comprimé avec les repas pendant les 3 premiers jours afin d'atténuer les effets transitoires éventuels de diminution de la fréquence cardiaque liés à l'instauration du traitement. Velsipity® peut ensuite être pris en dehors des repas.

La prescription initiale et le renouvellement du médicament sont réservés aux spécialistes en gastroentérologie dans le cadre du traitement de la RCH chez les patients âgés de plus de 16 ans ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNFα et au védolizumab.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de débuter le traitement par l'étrasimod, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de contre-indication, au moins temporaires, telles que :

- Une hypersensibilité à la substance active ou au lactose.
- Une tuberculose active, des infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes.
- Une insuffisance hépatique sévère (correspondant à un stade Child-Pugh C)
- Un cancer au cours des 5 dernières années (principe de précaution devant la crainte qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne facilite la récurrence).
- Des antécédents au cours des 6 derniers mois : infarctus du myocarde, une symptomatologie d'angor instable, un accident vasculaire cérébral (AVC), une attaque ischémique transitoire (AIT), un épisode de décompensation cardiaque nécessitant une hospitalisation ou une insuffisance cardiaque de degré NYHA III/IV.

- Une histoire médicale ou la présence d'un bloc atrioventriculaire (AV) du deuxième ou troisième degré, un bloc sinuso-atrial ou une maladie du sinus, à l'exception des patients avec un pacemaker. Un allongement de l'intervalle QT significatif préexistant (intervalle QTc supérieur à 500 msec) ou la présence d'autres risques d'allongement de l'intervalle QT.

Avant de débuter le traitement, des mesures de précautions particulières s'imposent :

- La réalisation d'un **électrocardiogramme (ECG)**,
- La réalisation d'un **examen sanguin biologique** avec tests hépatiques (transaminases, bilirubine) et une numération formule sanguine (NFS) comprenant le taux de lymphocytes.
- Un examen **ophtalmologique de la macula** aussi appelé « fond d'œil » dans le but d'exclure la présence ou le développement d'un œdème maculaire chez les patients à risque : diabète, uvéites ou une histoire de maladie rétinienne.
- Une **vérification des traitements concomitants** pour exclure les interactions médicamenteuses potentielles. Par exemple la prudence est recommandée pour les patients recevant des médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque ou la conduction auriculo-ventriculaire en raison des effets additifs potentiels sur la diminution de la fréquence cardiaque
- Une vérification du statut vaccinal du patient (cf. fiche vaccination)

SUIVI MÉDICAL

- Chez les patients qui n'ont pas de risque de maladie ophtalmologique (cf. paragraphe précédent), un examen ophtalmologique sera réalisé dans les 3 à 4 mois suivant l'initiation de l'étrasimod.
- La biologie (enzymes hépatiques et NFS) sera contrôlée régulièrement.
- La pression artérielle sera surveillée pendant le traitement.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Aucune étude pertinente n'a été menée sur l'utilisation de l'étrasimod chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, **l'utilisation de l'étrasimod pendant la grossesse est contre-indiquée. Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement** par étrasimod. Le traitement par étrasimod doit être arrêté au moins 14 jours avant de planifier une grossesse. Un risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu. Par mesure de précaution, l'utilisation de l'étrasimod pendant l'allaitement est contre-indiquée. Aucune étude concernant l'impact éventuel sur la fertilité humaine n'a été menée. Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à consulter votre médecin traitant.

RISQUES D'EFFETS SECONDAIRES

1. L'HYPERSENSIBILITE A L'ETRASIMOD

En cas de réaction allergique grave ou anaphylactique, l'administration d'étrasimod doit être immédiatement interrompue.

2. INFECTIONS

L'étrasimod peut augmenter le risque d'infection bactérienne, mycobactérienne, virale, fongique et opportuniste au sens large, justifiant d'une surveillance. Bien qu'aucun cas de tuberculose n'ait été déclaré dans les études ayant testé l'étrasimod, les risques et bénéfices du traitement doivent être réévalués avant le traitement par l'étrasimod chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou les patients ayant séjourné dans des zones où la tuberculose est endémique. Avant l'instauration du traitement, un test de dépistage de la tuberculose latente (radiographie de thorax et test sanguin quantiféron) sera réalisé.

Des infections ont été observées dans les études sous étrasimod sans qu'il soit toujours certain qu'elles étaient directement en rapport avec ce traitement. D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou les autres traitements, tels que les corticoïdes lorsqu'ils sont pris en même temps, peuvent favoriser la survenue d'infections. Il s'agit habituellement d'infections courantes : infections urinaires, infections des voies aériennes.

Du fait de la modification de l'immunité induite par l'étrasimod, il peut s'agir d'infections plus graves en rapport avec la baisse des défenses immunitaires. Un avis médical auprès de votre généraliste et/ou gastroentérologue est donc nécessaire en cas de fièvre.

Des cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été décrits avec certains modulateurs des récepteurs des S1P chez des patients atteints de sclérose en plaque. Il s'agit d'une infection virale opportuniste du cerveau causée par le virus de John Cunningham (JCV), qui peut être sévère, et qui survient généralement chez les patients immunodéprimés ou traités par plusieurs immunosuppresseurs concomitants. En cas de symptôme neurologiques, suspects de LEMP, le traitement par etrasimod doit être suspendu jusqu'à ce que la LEMP soit exclue par la prise en charge d'un neurologue.

3. LYMPHOPENIE

L'étrasimod va, en raison de son mécanisme d'action, **diminuer de façon réversible, le nombre de globules blancs circulants**, et en particulier les lymphocytes.

La proportion de patients traités par etrasimod ayant présenté un nombre de lymphocytes inférieur à 200 /mm³ était de 3,5 % dans les études. Aucune infection grave/opportuniste n'a été rapportée chez ces patients. En cas de lymphopénie < 200 /mm³ (également μL ou < 0,2 x 10⁹ /l) le traitement doit être interrompu au moins temporairement. La reprise du traitement pourra être envisagée si la valeur atteint > 500/mm³ (ou > 0,5 x 10⁹ /l). En cas de lymphopénie moins importante, il est possible de poursuivre le traitement.

4. ATTEINTE HEPATIQUE

Des perturbations des tests hépatiques peuvent survenir chez les patients sous Velsipity®. Par conséquent le traitement par l'étrasimod nécessite un suivi biologique régulier comprenant un bilan hépatique. Le traitement doit être interrompu en cas de confirmation d'atteinte hépatique significative. La reprise ou non du traitement sera décidée par votre médecin.

5. EFFETS SECONDAIRES CARDIAQUES

Le traitement par etrasimod peut entraîner **une baisse de la fréquence cardiaque** (bradycardie) lors de l'instauration du traitement. Des précautions de surveillance lors de la première prise du traitement doivent être effectuée en cas d'anomalie sur l'ECG (électrocardiogramme) initial ou une fréquence cardiaque au repos < 50 bpm. L'utilisation d'autres médicaments diminuant la fréquence cardiaque doit être discuté avec votre médecin.

Au niveau cardiaque, l'étrasimod peut potentiellement induire une élévation légère de la pression sanguine, qui nécessitera un suivi clinique (mesures régulières au tensiomètre).

6. MALADIES TUMORALES

Les risques et les bénéfices du traitement par Velsipity® doivent être pris en compte avant d'initier un traitement chez des patients ayant ou **ayant eu une tumeur maligne, autre qu'un cancer cutané non mélanomateux (CCNM) traité**, ou au moment de poursuivre le traitement avec l'étrasimod chez des patients qui développent une tumeur maligne. Il est possible que l'étrasimod altère les défenses immunitaires du patient contre les tumeurs malignes. Des cas de tumeurs malignes cutanées ont été rapportés chez des patients traités par des modulateurs du récepteur de la S1P. En raison du risque potentiel de tumeurs cutanées malignes, les patients traités par étrasimod doivent être avertis de ne pas s'exposer au soleil sans protection. L'effet de l'étrasimod sur le développement et l'évolution des tumeurs malignes n'est pas connu.

INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'administration concomitante d'étrasimod avec des inducteurs (ex fluconazole) ou inhibiteurs (par ex. rifampicine) des cytochromes hépatiques (CYP) est déconseillée car peut respectivement augmenter ou diminuer l'exposition au traitement.

Un traitement par des médicaments tels que les **bêta-bloquants** et les inhibiteurs calciques sont susceptibles de potentialiser la bradycardie et requiert un avis médical.

Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à consulter votre médecin.
Le tabac aggrave la maladie de Crohn et tout doit être fait pour en arrêter la consommation.
La prise régulière et scrupuleuse de tout traitement est souvent nécessaire à son efficacité.
Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, n'hésitez pas à en parler à votre médecin.
Déclarer les effets indésirables : Les effets indésirables liés au traitement - et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou sur votre notice - doivent être déclarés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) directement sur le site www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables (EI), vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente.