

ETRASIMOD-VELSIPITY®

Cette fiche rédigée en 2025 dans sa version initiale, par les gastroentérologues du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) a pour but de mieux faire connaître au patient le traitement qui lui est proposé. Elle est destinée aux patients atteints de rectocolite hémorragique car elle tient compte des modalités spécifiques d'utilisation de ce médicament dans cette maladie. Elle constitue un complément à la fiche légale présente dans chaque lot de médicament. Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID (www.getaid.org).

INDICATIONS ET EFFICACITÉ

Comment Velsipity® agit-il ?

L'etrasimod (substance active du Velsipity®) appartient à la famille des modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1- phosphate (S1P). Il se lie sélectivement avec une affinité élevée aux sous - types 1, 4 et 5 du récepteur S1P.

Mécanisme d'action : 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'etrasimod, celui-ci est internalisé (rentre dans la cellule) et est donc rendu inactif. Les lymphocytes ne peuvent donc plus migrer vers l'intestin et y entretenir l'inflammation.

Quelles études ont été menées, et quel est le bénéfice démontré par Velsipity® (etrasimod) au cours de ces études ?

Dans la RCH, l'efficacité et la tolérance de l'etrasimod ont été évaluées dans les études ELEVATE-UC12 et ELEVATE-UC52, deux études de phase III multicentriques randomisées en double aveugle et contrôlées par placebo. L'etrasimod, ou le placebo, étaient administrés oralement chez des patients de 16 à 80 ans atteints de RCH active, modérée à sévère (Sandborn et al., 2023) .

Dans ELEVATE UC52, incluant plus de 400 patients, après 12 semaines d'induction, 27% des participants ayant reçu l'etrasimod avaient obtenu une rémission clinique, contre 7% des participants sous placebo ($p<0,001$). Après 52 semaines, 32% des participants ayant reçu l'etrasimod avaient obtenu une rémission clinique, contre 7% des participants sous placebo ($p<0,0001$).

Dans ELEVATE UC12, incluant plus de 300 patients, après 12 semaines d'induction, 25% des patients ayant reçu l'etrasimod avaient obtenu une rémission clinique, contre 15% des patients sous placebo ($p=0,026$). L'ensemble de ces résultats significatifs par rapport au placebo, ont permis à l'etrasimod d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

MODALITÉS D'UTILISATION

Velsipity® s'administre sous forme de comprimé. La posologie, indépendante du poids, est de 2 mg d'etrasimod, 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'etrasimod (Velsipity®), 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 mois 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.
- Grossesse et allaitement.

Des mesures de précautions particulières s'imposent avant de débuter le traitement :

- 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.
- 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
- Vérification du statut vaccinal du patient (cf fiche vaccination)

SUIVI MÉDICAL

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

RISQUES D'EFFETS SECONDAIRES

- 1. HYPERSENSIBILITE A L'ETRASIMOD

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

- 2. INFECTION

Le Velsipity® 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'etrasimod, les risques et bénéfices du traitement doivent être réévalués avant le traitement par l'etrasimod 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 etrasimod 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'etrasimod, 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

Le Velsipity® va, en raison de son mécanisme d'action, diminuer de façon réversible, le nombre de globules blancs circulants, et en particulier les lymphocytes. Une baisse de 43 à 55% de la valeur initiale était observée dans les études. Cette baisse de lymphocytes est réversible, dans ELEVATE-UC 12 et ELEVATE UC52, 77% et 83% des patients avaient un taux de lymphocytes normal après 2 semaines d'arrêt du traitement.

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 $< 0,2 \times 10^9 /\text{L}$) le traitement doit être interrompu au moins temporairement. La reprise du traitement pourra être envisagée si la valeur atteint $> 500/\text{mm}^3$ (ou $> 0,5 \times 10^9 /\text{L}$). 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'etrasimod 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 Velsipity® 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'etrasimod 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 SIP. 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.

- 7.PRECAUTION POUR LA GROSSESSE ET L'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 officielle concernant l'impact éventuel sur la fertilité humaine n'a été menée. Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à consulter votre médecin traitant.

- 8.INTERACTION MEDICAMENTEUSE

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.

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 ou de pharmacovigilance respective du pays. L'ANSM pour la France directement sur le site www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables (EI), vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente.