



# Quand et comment prescrire l'étrasimod dans la RCH

Dr FAURE Patrick





## Liens d'intérêt

Abbvie, J&J, MSD,  
Pfizer, Takeda, Tillotts,  
Biogen, Amgen, Gilead,

Roche, Celltrion, Sandoz,  
Fresenius Kabi, Ferring,  
Mayoli Spindler, Galapagos,

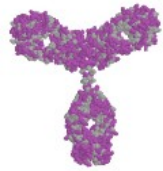
Provepharm, Viatrix, Eli Lilly,  
Biocoden, Dr FALK,  
Nordicpharma

# Objectifs pédagogiques

---

- Comprendre le mécanisme d'action des modulateurs S1P
- Analyser les données d'efficacité et de tolérance de l'étrasimod
- Positionner l'étrasimod dans la stratégie thérapeutique de la RCH
- Maîtriser le bilan pré-thérapeutique et la surveillance

# Thérapies avancées dans la RCH



## Biothérapies

## Petites molécules

Anti-TNF

Infliximab

Adalimumab  
Golimumab

Anti-integrins

Vedolizumab

Anti IL12/IL23  
(p40)

Ustekinumab

Anti-IL23 (p19)

Mirikizumab <sup>2</sup>  
Risankizumab <sup>1</sup>  
Guselkumab <sup>1</sup>

JAK inhibitors

Tofacitinib  
Filgotinib  
Upadacitinib

S1P modulators

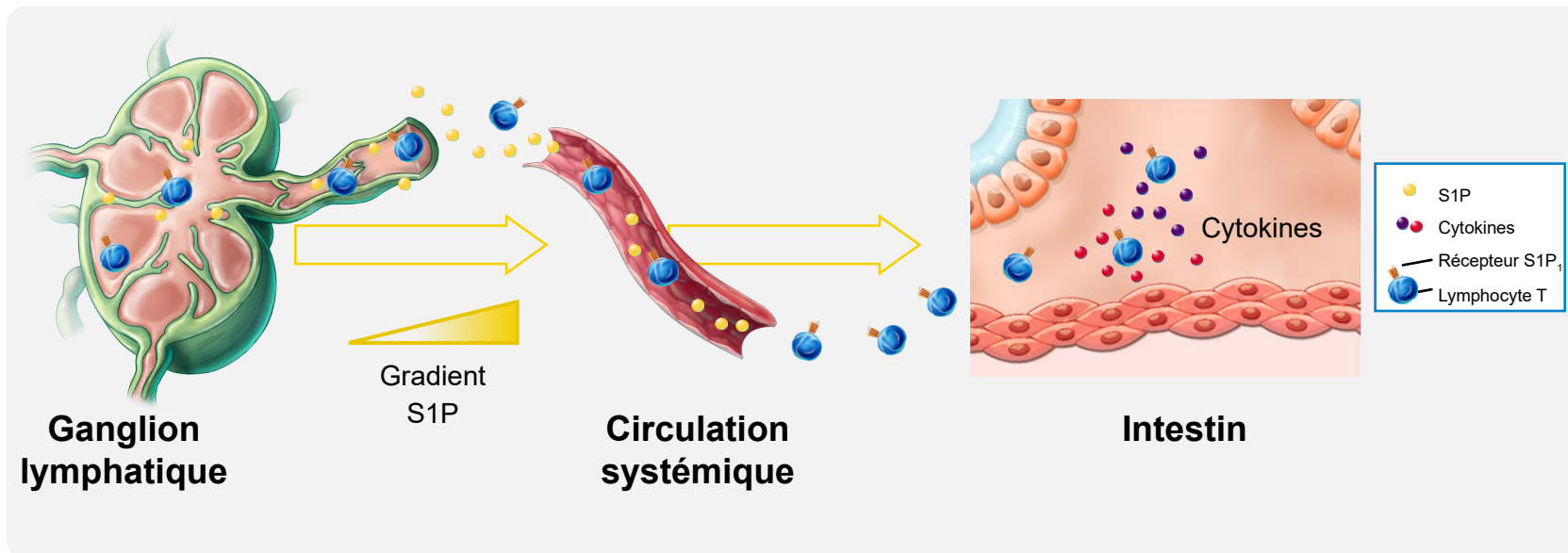
Ozanimod <sup>2</sup>  
Etrasimod

<sup>1</sup>AMM européenne dans la RCH, en attente de remboursement en France

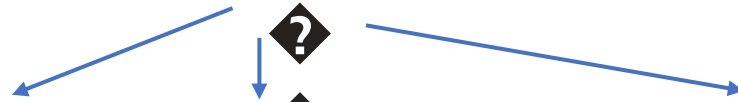
<sup>2</sup> AMM européenne dans la RCH, non remboursé en France

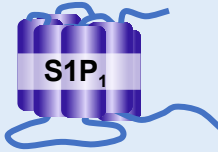

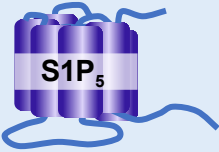


# RCH : rôle de la migration lymphocytaire

- La migration **des lymphocytes T** vers la muqueuse intestinale dépend des **molécules d'adhésion (intégrines)**, mais aussi du **chimiotactisme induit par le gradient de la sphingosine-1-phosphate (S1P)** entre les ganglions lymphatiques et le sang.
- La S1P est un lipide bioactif présent dans le plasma et la lymphe qui agit comme un signal chimique qui guide les lymphocytes vers les sites inflammatoires
- L'action de la S1P se fait via des récepteurs membranaires (S1P1 à S1P5)
- **Le récepteur S1P1 est essentiel** à la sortie des lymphocytes des ganglions



# Les récepteurs S1P : expressions tissulaires différentes

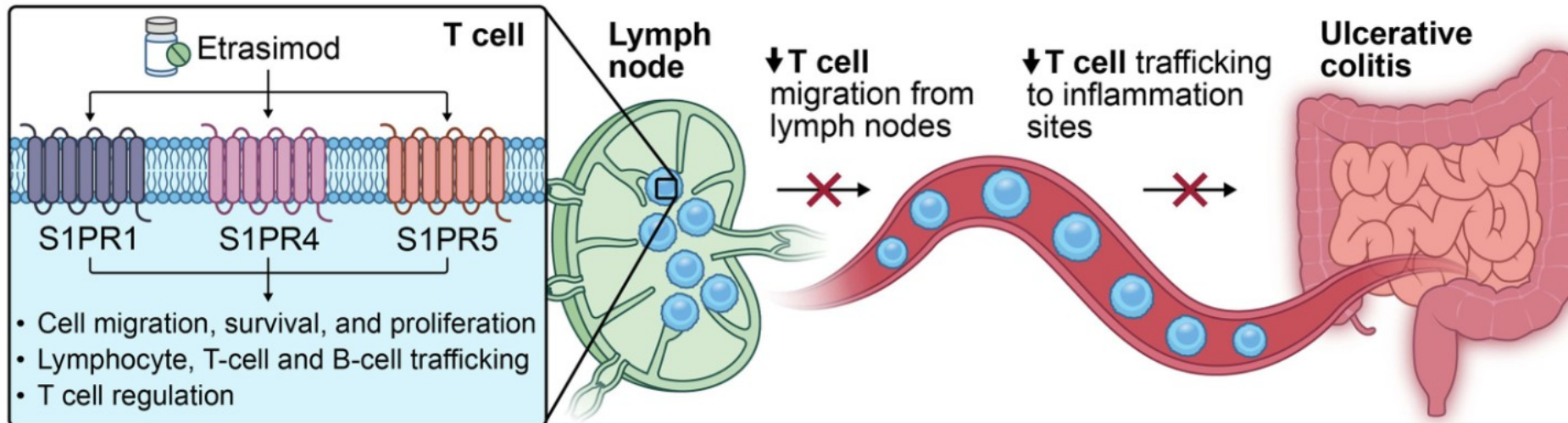
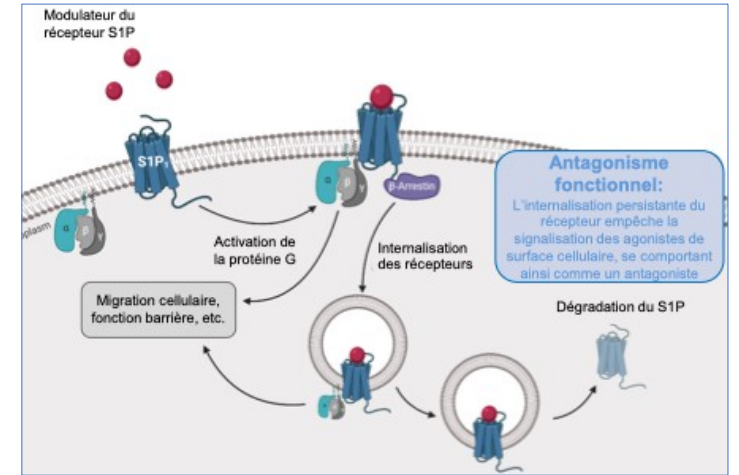


Type de récepteur					
Expression	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ubiquitaire</li> <li>incluant Lym B, T,</li> <li>cellules dendritiques, endothelium, <b>tissu cardiaque, neurones</b><sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Restreinte,</li> <li>cellules immunitaires,</li> <li>Cellules T, cellules dendritiques, cellules du cancer du sein<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Restreinte:</li> <li>NK cellules, endotheliales,</li> <li>oligodendrocytes<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ubiquitaire</li> <li>tissu vasculaire lisse, endothelium, tissus cardiaque, fibroblastes pulmonaires, et les cellules tumorales<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ubiquitaire</li> <li>tissu vasculaire lisse, endothelium, tissu cardiaque, fibroblastes pulmonaires, et les cellules tumorales<sup>1</sup></li> </ul>
Fonction	<ul style="list-style-type: none"> <li>Migration des Lymphocytes</li> <li>Angiogenèse</li> <li>neurogenèse</li> <li>Rythme cardiaque, effets chronotrope et dromotrope<sup>6-8,a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Migration des cellules dendritiques<sup>9,10</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trafic et localisation des NK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intégrité de la barrière endothéliale,<sup>3</sup> vasoconstriction,<sup>3,14</sup> fibrose,<sup>15</sup> et prolifération<sup>3</sup></li> </ul>	
Associé à l'inflammation, <sup>2,5</sup> l'intégrité de la barrière, <sup>2,3,13</sup> rythme cardiaque <sup>13,14</sup>				Associé à des modifications de la pression artérielle et de la fonction pulmonaire, risques de tumeurs <sup>3,13,14</sup>	

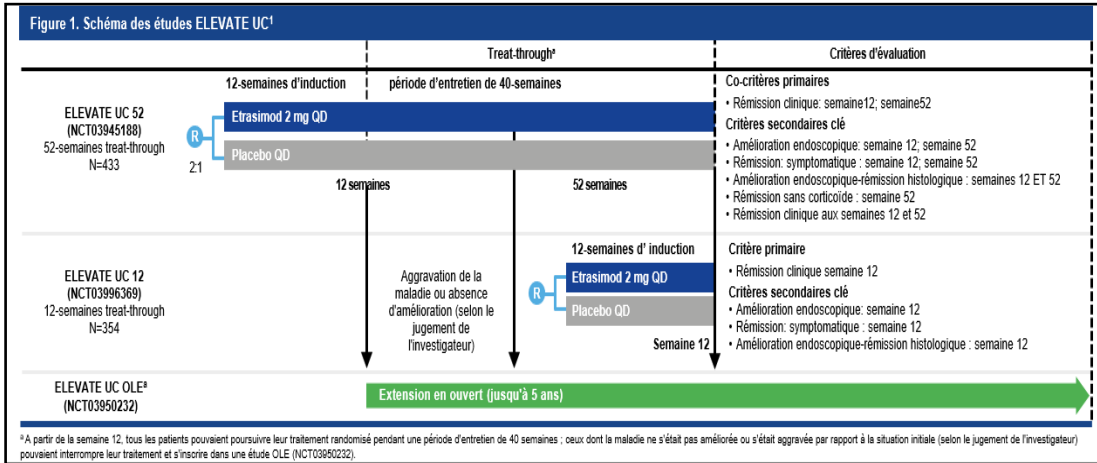
<sup>a</sup>Les effets chronotropes sont ceux qui modifient la fréquence cardiaque, et les effets dromotropes sont ceux qui ont un impact sur la vitesse de conduction dans le nœud auriculo-ventriculaire. NK=natural killer ; S1P=sphingosine-1-phosphate. 1. Peyrin-Biroulet L, et al. *Autoimmun Rev*. 2017;495-503. 2. Tsai HC, Han MH. *Drugs*. 2016;76:1067-1079. 3. Daum G, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:1439-1443. 4. Zacharia MA, Cyster JG. *F1000 Biology Reports*. 2009;1:60. 5. Pyne N, Pyne S. *Molecules*. 2017;22:344. 6. Gergely P, et al. *Br J Pharmacol*. 2012;167:1035-1047. 7. DiMarco JP, et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3:629-638. 8. Camm J, et al. *Am Heart J*. 2014;168:632-44. 9. Dillmann C, et al. *J Immunol*. 2016;196:1579-90. 10. Schulze T, et al. *FASEB J*. 2011;25:4024-36. 11. Walzer T, et al. *Nat Immunol*. 2007;8:1337-1344. 12. Fang V, et al. *Nat Immunol*. 2017;18:15-25. 13. Marsolais D, Rosen H. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8:297-307. 14. Cantalupo A, et al. *Hypertension*. 2017;70:426-434. 15. Yu OM, Brown JH. *Mol Pharmacol*. 2015;88:171-180.

# La modulation du récepteur S1P1 par l'étrasimod réduit sélectivement la sortie des lymphocytes des ganglions lymphatiques

- 1) La liaison de l'étrasimod au récepteur S1P1 induit une **internalisation du récepteur** rendant les lymphocytes inaptes à répondre au stimulus migratoire de la S1P.
- 2) Séquestration réversible des lymphocytes → diminution du recrutement des lymphocytes vers la muqueuse colique.

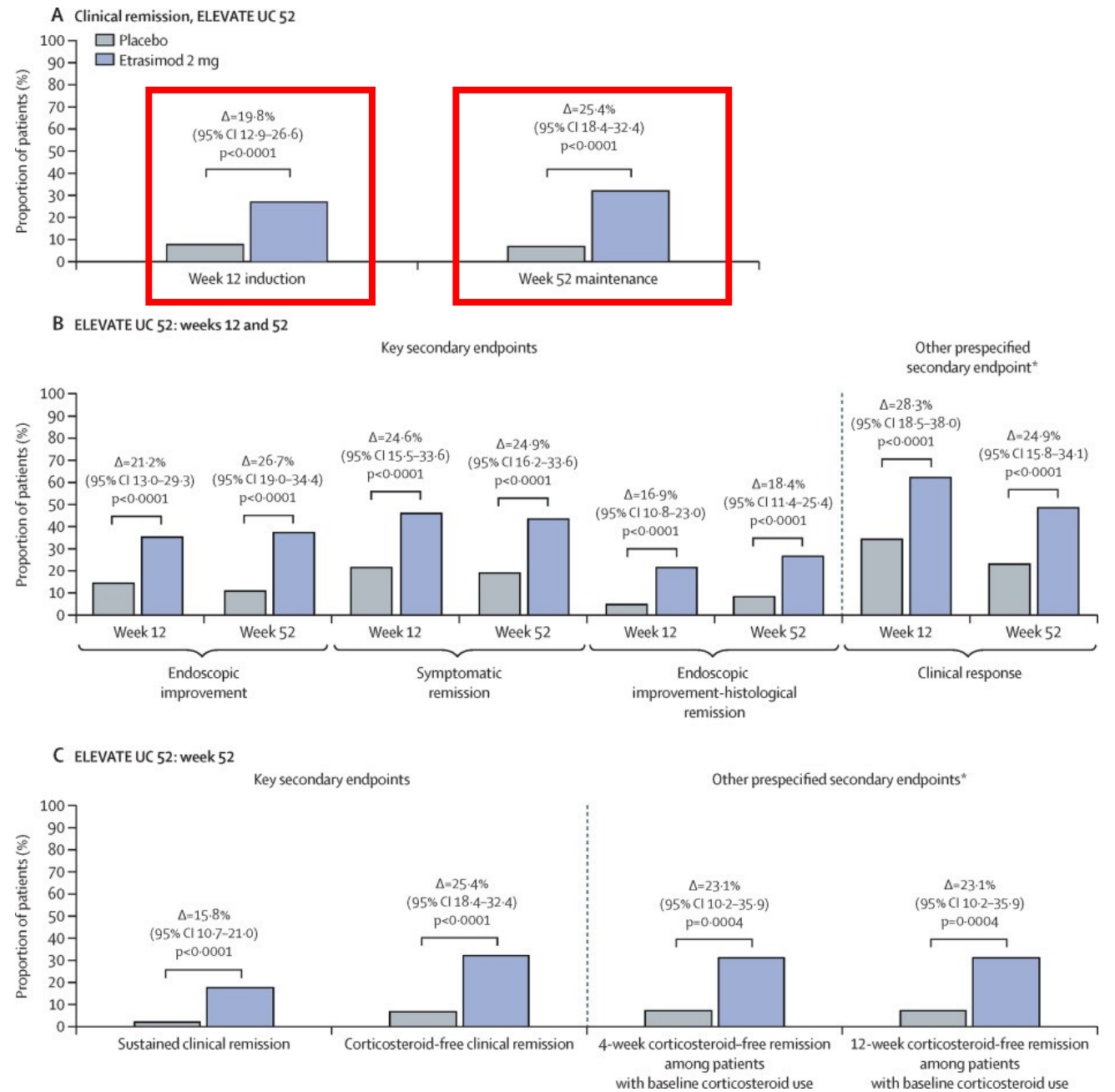


# Efficacité de l'etrasimod en induction et entretien dans la RCH modérée à sévère : ELEVATE UC 12 et 52



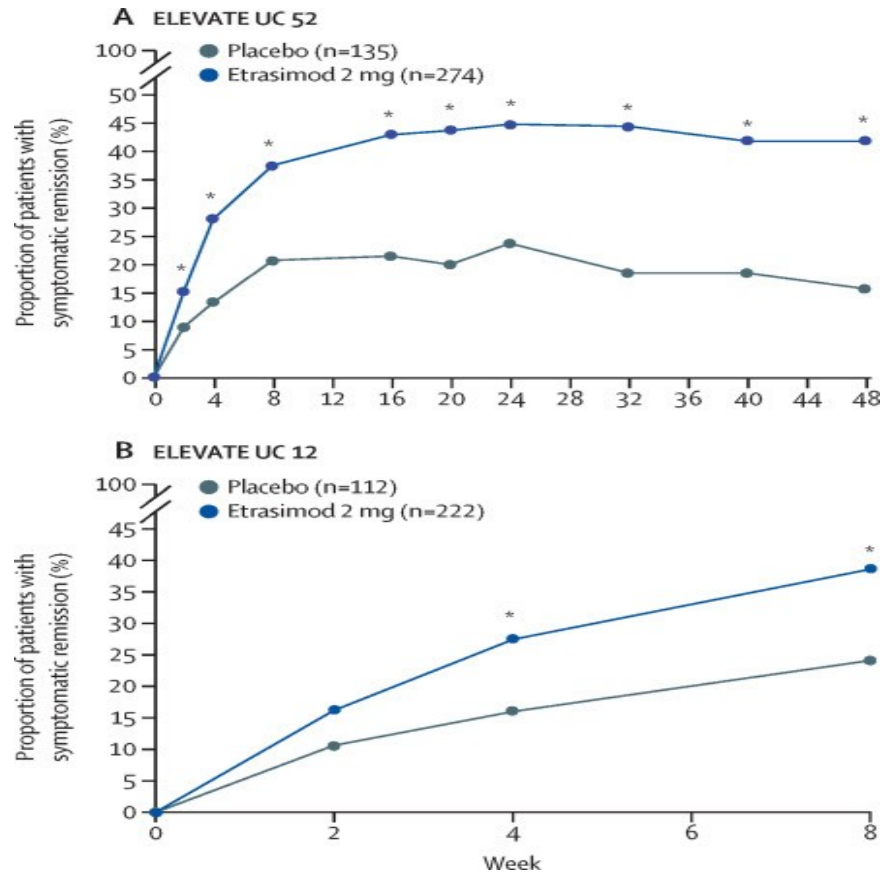
Critères primaires & secondaires significativement améliorés.

Rémission clinique et endoscopique maintenue jusqu'à S 52



# Rapidité d'action de l'étrasimod en induction dans la RCH modérée à sévère : Étude ELEVATE

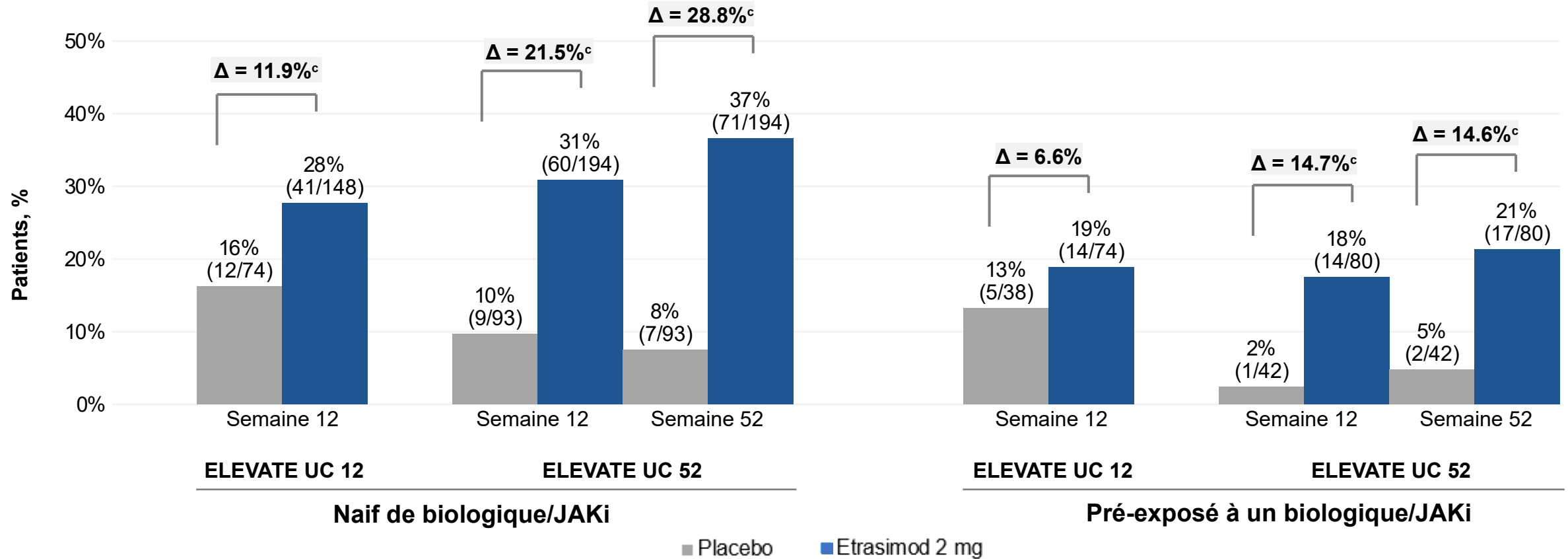
## Délais de réponse au traitement



- Amélioration symptomatique dès la semaine 2 à 4
- Donnée importante en pratique clinique
- Intérêt dans les situations symptomatiques

# Rémission clinique en fonction de l'exposition aux biologiques/JAKi

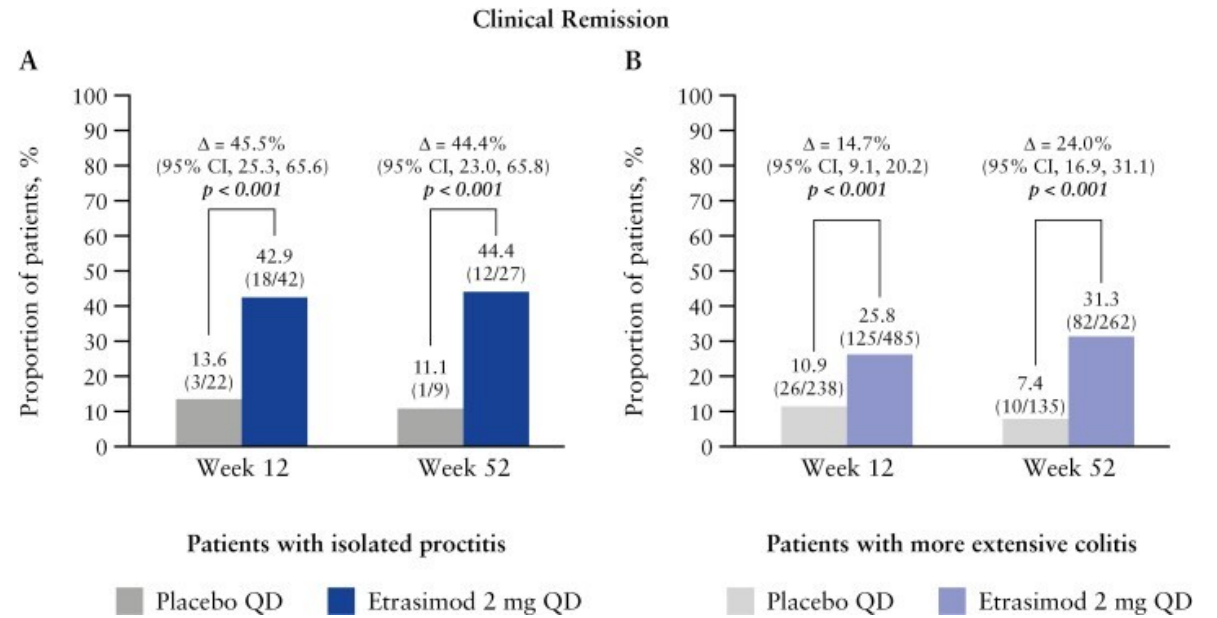
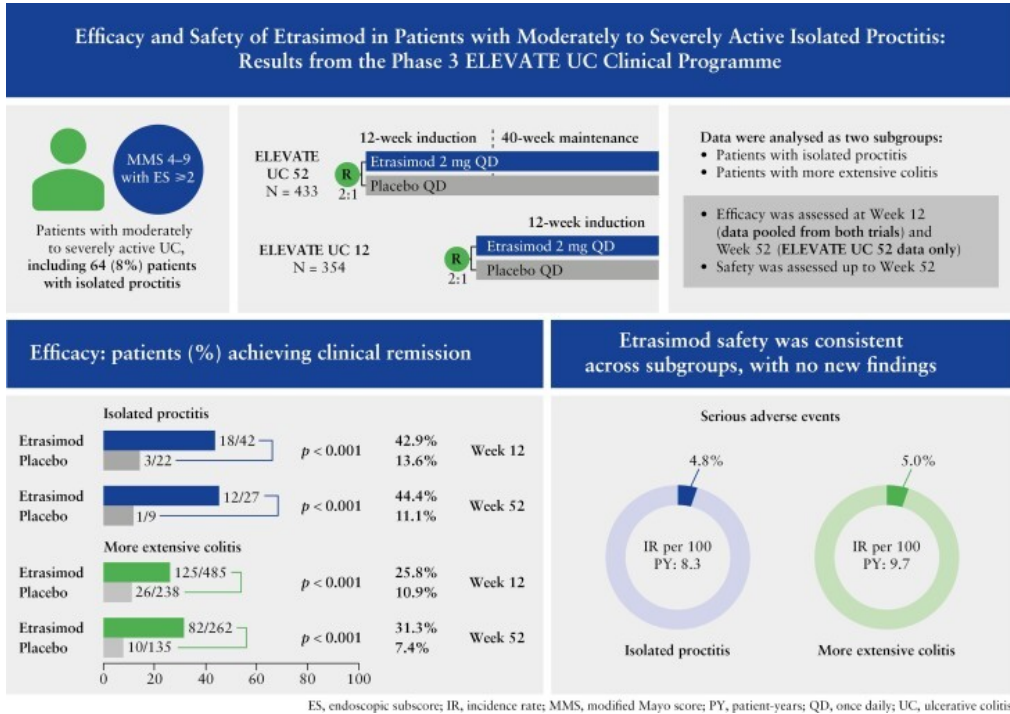
Sous-groupe score MMS à l'initiation de 5 à 9<sup>a,b</sup>



EIHR, amélioration endoscopique-rémission histologique ; JAKi, inhibiteur de la Janus kinase ; MMS, score de Mayo modifié ; NS, non significatif ; Colite ulcéreuse, colite ulcéreuse. aL'analyse primaire de l'efficacité a été effectuée chez des patients ayant un MMS de base de 5 à 9, afin de s'aligner sur les commentaires de l'organisme de réglementation. Les analyses d'efficacité ont été effectuées à l'aide de la méthode Cochran-Mantel-Haenszel, stratifiée par facteurs de stratification de l'étude. Les patients qui n'ont pas été évalués lors de la visite d'analyse spécifiée ont été considérés comme des non-répondeurs. bLa différence ( $\Delta$  en %) concerne l'étrasimod moins le placebo et est basée sur la différence de risque commune estimée à l'aide des poids de Mantel-Haenszel. La valeur P à 2 côtés permet de tester l'hypothèse selon laquelle la différence de risque entre l'étrasimod et le placebo est de 0. c La différence ajustée entre les bras a atteint la signification seuil de la valeur P nominale < 0,05.

# Focus : rectite isolée

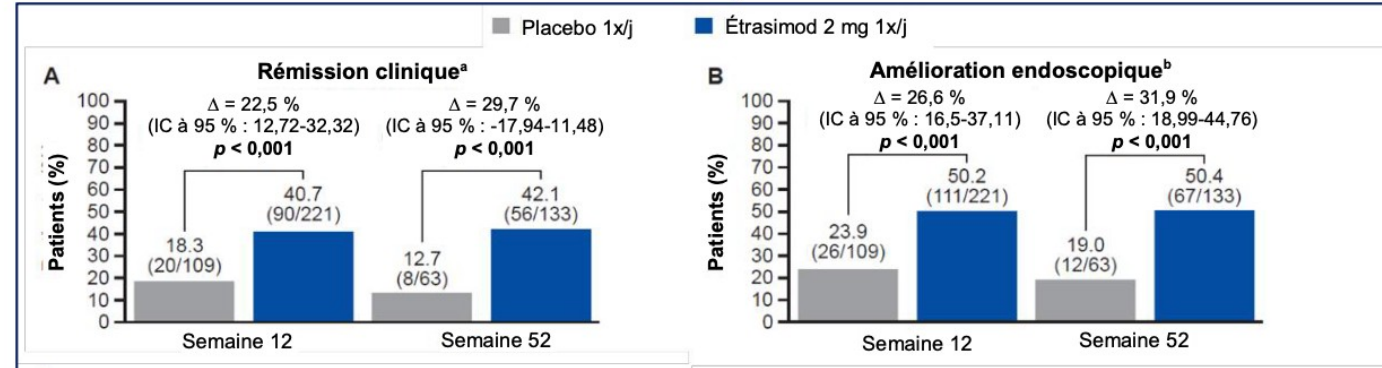
**ELEVATE**  
Seul programme de développement à avoir autorisé l'inclusion des rectites isolées



- Population souvent exclue des essais classiques
- Option thérapeutique intéressante dans un besoin non couvert

# Etrasimod dans la RCH légère à modérée chez les patients naïfs

Programme clinique  
ELEVATE UC (mMS de 4-6)  
Analyse Post hoc

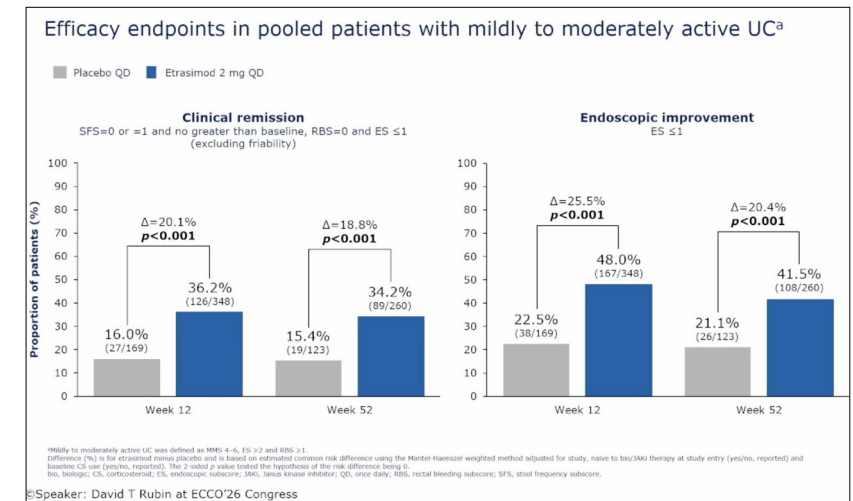
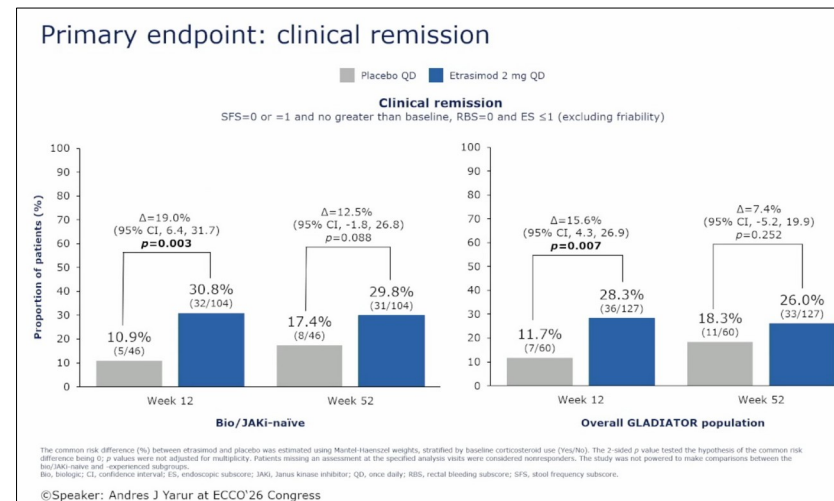


Analyse poolée de GLADIATOR et ELEVATE UC

## Etude GLADIATOR



Stockholm, Sweden



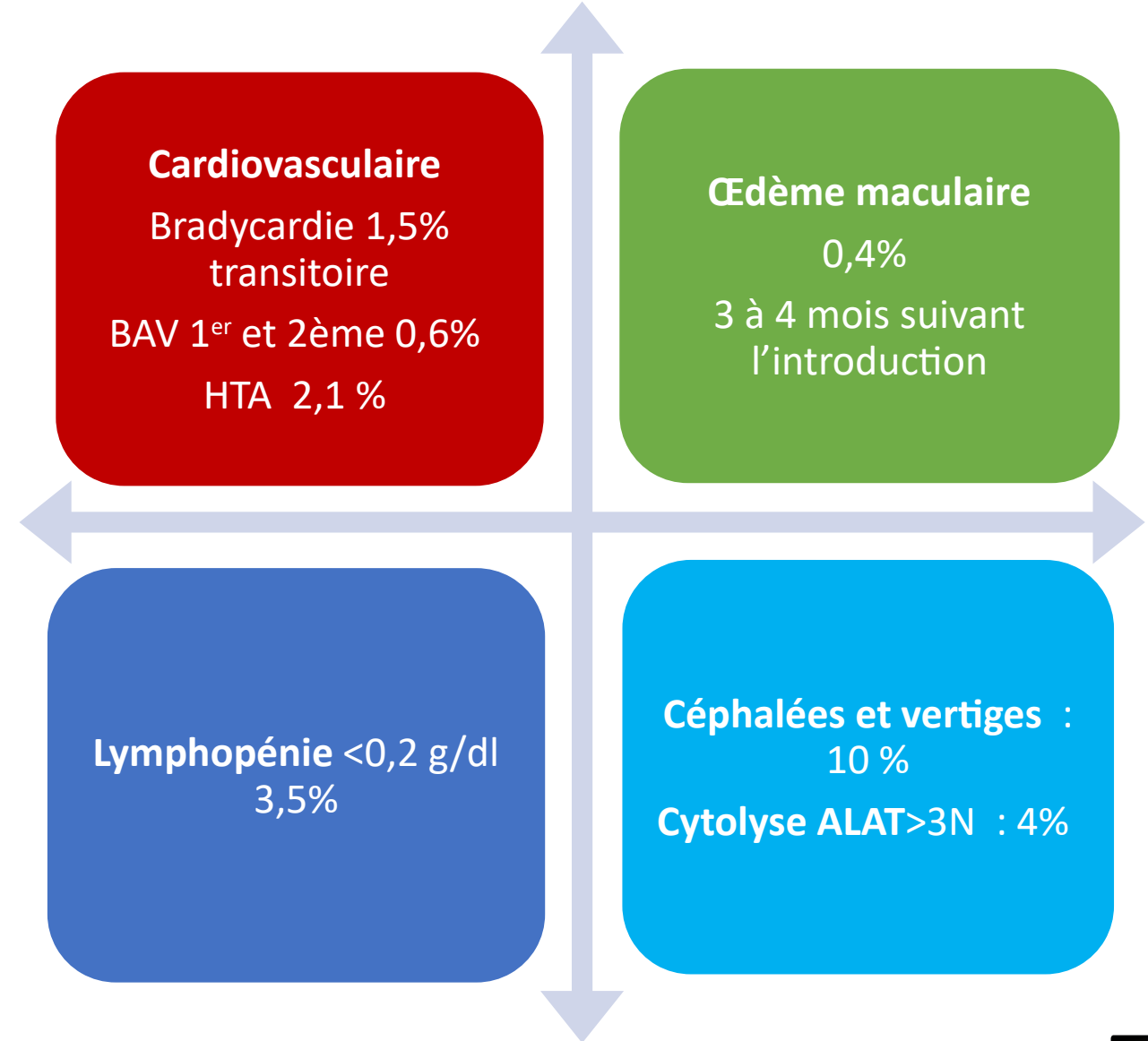
D'après Yarur A, et al DOP062

D'après Rubin DT et al., abstr. DOP063, actualisé

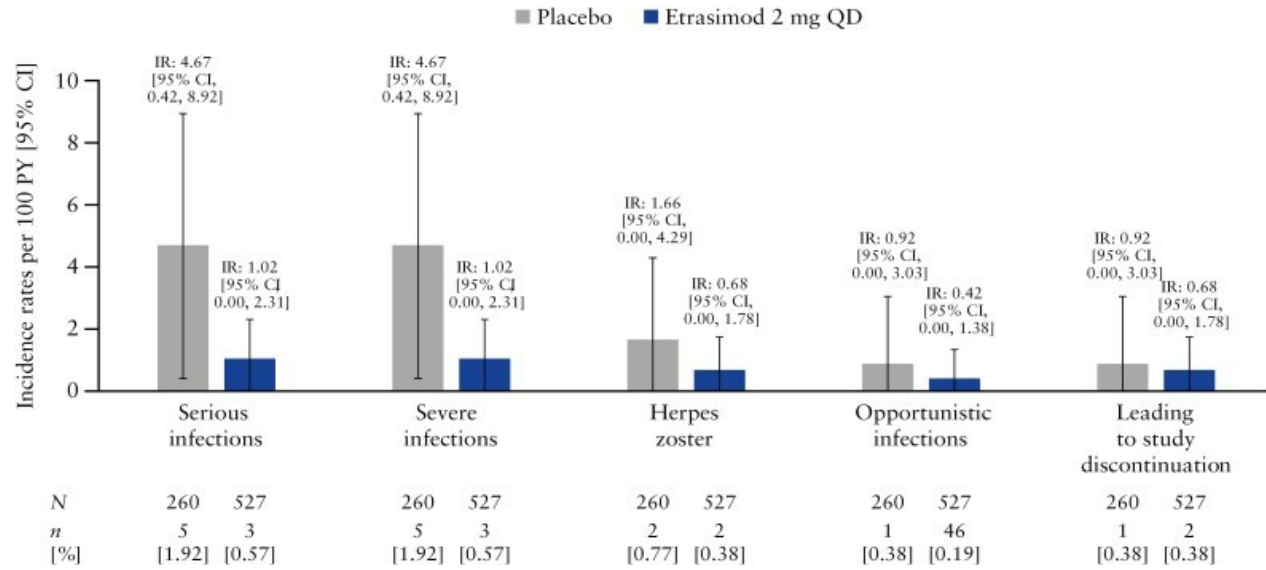


# Tolérance et effets indésirables

- **Tolérance globalement bonne**
- Profil de tolérance cohérent avec le mécanisme d'action.
- Effets indésirables spécifiques
- **Effets indésirables le plus souvent bénins et réversibles**
- Pas d'effet indésirable grave



# ELEVATE UC 12 & 52 : Zoom sur le risque d'infection



**Identified baseline risk factors for infections**

INFECTION EVENT	RISK FACTOR(S)
All infection events (including non-serious)	BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> , prior tobacco use, prior infections, female sex
Serious or severe infections	None
Opportunistic infections	None
Infections leading to study treatment discontinuation	None

Treatment with etrasimod 2 mg QD was not identified as a risk factor for any infection AE

**Aucune** infection grave/opportuniste n'a été rapportée chez les patients avec un **taux de lymphocytes**  $<0.2 \times 10^9/L$

# Avant de débuter un traitement s'assurer de l'absence de contre-indications.

- **Hypersensibilité** à la substance active (étrasimod) ou à l'excipient (tartrazine)
- Etat d'immunodéficience, **lymphopénie < 0,2 g/l**
- **Infections** actives sévères, infections chroniques actives (hépatite / TB)
- **Vaccin vivant atténué au cours des 4 dernières semaines**
- **Tumeurs malignes actives**
- **Insuffisance hépatique sévère**
- **Antécédents cardiovasculaire au cours des 6 derniers mois** : infarctus du myocarde, angor de poitrine instable, AVC, AIT, insuffisance cardiaque décompensée nécessitant une hospitalisation ou de classe III/IV (NYHA)
- **Antécédent ou présence d'un BAV 2 Mobitz II ou 3** sans stimulateur cardiaque fonctionnel
- **Œdème maculaire**
- **Grossesse**

# Bilan avant initiation du traitement



## BIOLOGIE

- Une récente NFS, comprenant le taux de lymphocytes (CI <0,2 g/l),
- Sérologies VZV, VHC, VHB, VIH
- Dépistage tuberculose : quantiferon, IgRA
- **Bilan hépatique**



## FONCTION HÉPATIQUE : bilan hépatique

- Etrasimod est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère



## GROSSESSE, BHCG ou test de grossesse

- Etrasimod est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception efficace



## ECG

- Un ECG doit être obtenu chez tous les patients pour identifier les anomalies cardiaques préexistantes



## FOND D'ŒIL

- Recommandée avant l'initiation chez les patients à risque (diabète, uvéite ou rétinopathie), autrement au cours des 3 à 4 mois suivant le début du traitement



## VACCINATION

- MAJ des vaccinations. **Si des vaccins vivants atténués sont nécessaires**, ceux-ci doivent être administrés au moins 4 semaines avant le début du traitement

# Etrasimod : Surveillance



Etrasimod 2 mg/ j per os  
en une prise

## SURVEILLANCE classique

- **Clinique** : cardio, ophtalmo, neuro
  - Surveillance de la **FC et TA** régulière
- **NFS** à 1 mois puis tous les 3 mois
- **Bilan hépatique M1 et tous les 3 mois (1an)**
- **Créatinine annuelle**
- **ECG** si symptômes ou traitement bradycardisant associé
- Surveillance dermatologique



## Interactions médicamenteuses

Traitements bradychardisants à risque d'allongement du QT



## Contre indication grossesse et allaitement

Contraception efficace et jusqu'à 14 jours après arrêt



## Population à risque cardiologique

*FC au repos < 50 bpm, BAV 2ème degré [type Mobitz I] ou antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque :*

- **Cs cardio systématique**
- **Surveillance 4 h post introduction** avec surveillance horaire **TA et FC + ECG** à la fin de la période et en début.






## Population à risque Ophtalmologique

*antécédents de diabète, d'uvéite ou de rétinopathie sous-jacente/ co-existante.*

- **FO + suivi régulier**

# Positionnement de l'etrasimod en France

-  AMM européenne obtenue en septembre 2024 : *L'etrasimod est indiqué dans le traitement des patients âgés de 16 ans et plus atteints de RCH modérément à sévèrement active en cas de réponse insuffisante, de perte de réponse ou d'intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique.*
-  HAS : SMR modéré, ASMR V
-  **Remboursement = 3e ligne** : *L'etrasimod est remboursé dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes et adolescents de 16 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF $\alpha$  et au vedolizumab.*
- Décalage entre données cliniques et accès au traitement

# Etrasimod : pour quels patients ?

- ⚡ Pas de comparaison face /face
- 💊 Préférence pour la voie orale :
  - Monoprise 2 mg / j , aucune adaptation posologique, demi-vie relativement courte : 30 h
  - Un effet immunosuppresseur rapidement réversible, bonne tolérance
- 🟡 RCH réfractaires « non urgentes »
- 🛡️ Alternative aux anti-JAK, chez les patients à risques
- 📌 Rectites isolées en échec des traitements conventionnels
- MEI ?
- RCH et SEP ?

# Points forts

---

1. L'étrasimod est un **modulateur sélectif des récepteurs 1, 4, 5** de la sphingosine 1 phosphate qui séquestre les lymphocytes dans les ganglions lymphatiques, empêchant ainsi leur migration vers la muqueuse colique.
2. Il est administré en une **prise orale unique quotidienne** de 2 mg, sans titration.
3. L'étrasimod **a montré une efficacité** dès l'induction, avec un maintien prolongé de la rémission clinique et endoscopique jusqu'à 52 semaines dans la rectocolite hémorragique (RCH) modérée à sévère, ainsi que dans des situations particulières comme la **rectite isolée**.
4. En France, son **remboursement est limité à la troisième ligne** de thérapies avancées dans la RCH, après l'échec ou l'intolérance d'au moins un anti-TNF et du vedolizumab.
5. Les effets secondaires prévisibles (bradycardie transitoire et lymphopénie) sont généralement bénins. **Un bilan pré-thérapeutique spécifique** comprenant **test de grossesse** (toxicité embryo-fœtale), **ECG** (bradycardie, BAV) et **fond d'œil** (risque maculaire) est nécessaire.



# Etrasimod surveillance

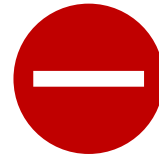
APRÈS AVOIR INSTAURÉ LE TRAITEMENT PAR L'ÉTRASIMOD



CONSIDÉRER,  
L'INTERRUPTION

Chez les patients avec

- infection sévère
- Lymphopénie <200 /mm
- Suspicion de LEMP



CONSIDÉRER, L'ARRET

Chez les patients si

- grossesse
- Insuffisance hépatique
- Oedème maculaire
- Pathologies aiguës cardiovasculaire

# Rémission clinique, rémission symptomatique, amélioration endoscopique aux semaines 12 et 52, stratifiées en fonction de la sévérité endoscopique initiale et de l'activité initiale de la maladie

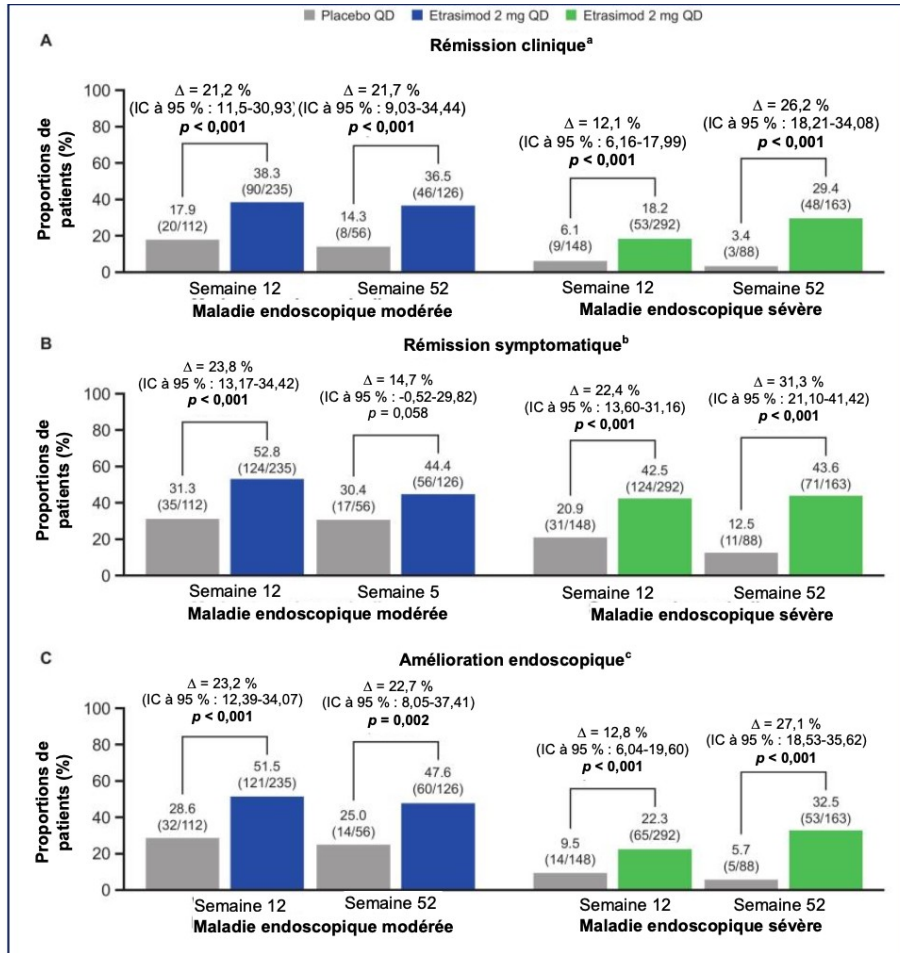
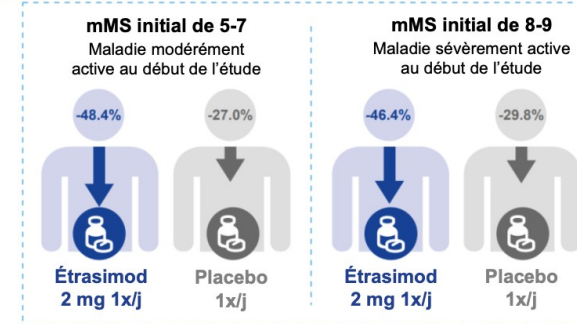
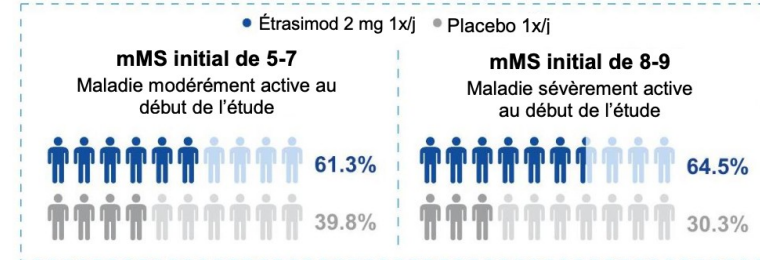


Figure 7. Réductions moyennes en pourcentage du mMS entre le début de l'étude et la semaine 12, stratifiées en fonction de l'activité initiale de la maladie (données groupées, FAS)<sup>16</sup>



FAS : population d'analyse totale (full analysis set) ; mMS : score Mayo modifié ; 1x/j : une fois par jour.

Figure 8. Proportion de patients obtenant une réponse clinique à la semaine 12, stratifiée en fonction de l'activité initiale de la maladie (données groupées, FAS)<sup>16</sup>



FAS : population d'analyse totale (full analysis set) ; mMS : score Mayo modifié ; 1x/j : une fois par jour.

Bruce E Sands et al, *nflamm Bowel Dis* . 2025 Oct 1;31(10):2681-2692.