

### NUOVO CONTRACCETTIVO ORALE CONTENENTE ESTETROLO

**Coordinatori**  
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Da circa un anno è stato autorizzato un nuovo contraccettivo orale contenente **estetrol** (E4) e drospirenone (DSP), con il nome commerciale di Drovelis (1).

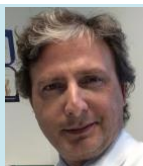
L'E4 è un estrogeno identificato per la prima volta nel 1965, ma solo recentemente si è pensato al suo uso nella contraccezione e nella terapia ormonale sostitutiva. L'E4 è un estrogeno prodotto dal fegato del feto umano in maniera crescente nel corso della gravidanza, con livelli massimi nel terzo trimestre (si ipotizza possa essere un fattore di protezione vascolare in vista del travaglio). Tale estrogeno è caratterizzato da un'azione **tissutale specifica**, definita NEST (*Native Estrogen Selective Tissue*). Come l'estradiolo, anche E4, legandosi ai recettori nucleari ER $\alpha$ , attiva le trascrizioni geniche, ma al contrario degli altri estrogeni, l'E4 antagonizza i recettori ER $\alpha$  di membrana, non determinando alcun effetto a livello epatico e minimo o neutrale sulla mammella (2,3). L'azione a livello nucleare dell'E4 ha effetti benefici su vagina, endometrio, osso e sistema cardio-vascolare.

La **combinazione E4/DSP** (3 mg/15 mg) si è dimostrata avere, quindi, minimo impatto su emostasi, fattori della coagulazione, fibrinolisi, angiotensinogeno, colesterolo e trigliceridi (4,5), con un controllo ottimale dell'endometrio e sicurezza contraccettiva.

L'autorizzazione all'immissione in commercio si basa su due studi randomizzati di fase III: E4 FREEDOM, condotto in Europa e Russia, ha arruolato 1553 donne di età compresa tra 18 e 50 anni (6); MIT-Es0001-C302 ha arruolato 1864 donne tra 16 e 50 anni negli Stati Uniti e in Canada (7). L'*endpoint* primario per entrambi gli studi era il *Pearl Index* (indice con il quale si misura l'efficacia di un metodo contraccettivo, [https://it.wikipedia.org/wiki/Indice\\_di\\_Pearl](https://it.wikipedia.org/wiki/Indice_di_Pearl)) a 13 cicli per le donne di età fino a 35 anni. L'*endpoint* secondario per entrambi gli studi era valutare l'efficacia contraccettiva, i modelli di sanguinamento e la sicurezza generale del farmaco nelle donne in età riproduttiva. Gli studi hanno mostrato **buon controllo del sanguinamento mestruale e valida efficacia contraccettiva, unitamente a buon profilo di sicurezza metabolica e vascolare**.

#### Bibliografia

1. AIFA. Drovelis. [RCP](#).
2. Gérard C, Blacher S, Communal L, et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol* [2015, 224: 85-95](#).
3. Gérard C, Mestdagt M, Tskitishvili E, et al. Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. *Oncotarget* [2015, 6: 17621-36](#).
4. Mawet M, Maillard C, Klipping C, et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* [2015, 20: 463-75](#).
5. Kluft C, Zimmerman Y, Mawet M, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception* [2017, 95: 140-7](#).
6. E4 FREEDOM (Female Response Concerning Efficacy and Safety of Estetrol/Drospirenone as Oral Contraceptive in a Multicentric Study) - EU/Russia Study. *ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT02817828](#)*.
7. E4 FREEDOM (Female Response Concerning Efficacy and Safety of Estetrol/Drospirenone as Oral Contraceptive in a Multicentric Study) - United States/Canada Study. *ClinicalTrials.gov Identifier: [NCT02817841](#)*.



#### Commissione Farmaci AME

Vincenzo De Geronimo (Coordinatore) ([vdg@iol.it](mailto:vdg@iol.it))

Giacomo Accardo, Graziella Borzi, Valentina Bullara, Palma Dicorato, Giuseppe Lisco, Pasqualino Malandrino, Ida Fabrizia Pastore, Cinzia Pupilli, Anna Tortora