



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Lynkuet

Parere favorevole per il trattamento dei sintomi vasomotori da moderati a gravi

Autore: Consiglia Riccardi

Revisore: Rossana Roncato

Ottobre 2025

Il 18 settembre 2025, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha espresso parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Lynkuet (elinzanetant), indicato per il trattamento dei sintomi vasomotori, da moderati a gravi, associati alla menopausa o causati dalla terapia endocrina adiuvante (*adjuvant endocrine therapy*, AET) nel carcinoma mammario.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Elinzanetant, disponibile in capsule molli da 60 mg, è un antagonista selettivo non ormonale dei recettori della neurochinina 1 (NK-1) e 3 (NK-3). L'inibizione di tali recettori consente di modulare la trasduzione del segnale a livello dei neuroni kisspeptina/neurochinina B/dinorfina (KNDy), iperattivati in seguito alla riduzione dei livelli di estrogeni, tipica della menopausa. Tale iperattività è alla base della comparsa dei sintomi vasomotori, quali vampate di calore e sudorazioni notturne. Attraverso il blocco simultaneo dei recettori NK-1 e NK-3, elinzanetant contribuisce a normalizzare l'attività neuronale implicata nella termoregolazione e nella regolazione del sonno nell'ipotalamo, con conseguente miglioramento della sintomatologia vasomotoria [1-2].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

I sintomi vasomotori (*vasomotor symptoms*, VMS) che comprendono principalmente vampate di calore (*hot flashes*) e sudorazioni notturne, derivano da una disfunzione del centro ipotalamico della termoregolazione secondaria alla riduzione degli estrogeni circolanti. Tale condizione comporta un'aumentata attività dei neuroni KNDy, regolati dai neurotrasmettitori kisspeptina, neurochinina B (NKB) e dinorfina. In condizioni fisiologiche, l'equilibrio tra l'azione stimolante della NKB e quella inibitoria degli estrogeni, mantiene stabile la soglia termica. La deprivazione estrogenica dovuta a menopausa naturale o indotta farmacologicamente, altera questo equilibrio, determinando iperattività neuronale e comparsa dei sintomi vasomotori, spesso accompagnati da disturbi del sonno, alterazioni dell'umore e difficoltà cognitive soggettive [3-4].

L'identificazione della segnalazione iperattiva mediata da NKB attraverso i recettori NK-3 (NK3R), come meccanismo patogenetico chiave dei VMS, ha fornito il razionale per lo sviluppo di terapie non ormonali mirate alla modulazione della via NKB/NK3R, con l'obiettivo di ripristinare l'omeostasi ipotalamica senza ricorrere alla terapia estrogenica.

L'alta prevalenza della menopausa nella popolazione femminile, l'aumento dell'impiego di terapie endocrine nel carcinoma mammario e l'impatto dei VMS sulla qualità di vita, sottolineano la necessità di opzioni terapeutiche efficaci e sicure per le pazienti che non possono o non desiderano ricorrere alla terapia ormonale sostitutiva [5].

In questo contesto, l'antagonista selettivo del recettore NK3 fezolinetant ha dimostrato, in studi preclinici e clinici, una significativa riduzione della frequenza e della gravità dei VMS rispetto al placebo, ottenendo nel 2023 l'autorizzazione di EMA e della *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense per il trattamento dei VMS moderati o gravi associati alla menopausa [6]. Tale opzione si è rivelata particolarmente utile nelle donne con controindicazioni assolute alla terapia ormonale sostitutiva – tra cui sanguinamento vaginale di origine non accertata, malattie epatiche, storia di neoplasie estrogeno-dipendenti, eventi tromboembolici o cardiovascolari – o in donne in postmenopausa da ≥10 anni, per le quali il profilo rischio-beneficio della terapia ormonale risulta sfavorevole [7].

Nel 2024 la FDA ha approvato anche elinzanetant per il trattamento delle vampate di calore da moderate a gravi associate alla menopausa [8]. Il duplice antagonismo sui recettori NK-1 e NK-3, conferisce al farmaco un potenziale vantaggio rispetto agli antagonisti selettivi di NK3R, grazie alla capacità di modulare non solo la segnalazione NKB responsabile delle vampate, ma anche le vie NK-

1 coinvolte nella regolazione del sonno e della vasodilatazione periferica, suggerendo un possibile beneficio aggiuntivo sui disturbi associati alla menopausa [9].

Dati di efficacia e sicurezza nella nuova specialità medicinale

L'efficacia e la sicurezza di elinzanetant nel trattamento dei VMS associati alla menopausa o indotti dalla terapia endocrina adiuvante sono state valutate negli studi clinici OASIS-1, OASIS-2 e OASIS-3 [10]. Gli studi di fase III OASIS-1 e OASIS-2, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo, hanno arruolato rispettivamente 396 e 400 donne in postmenopausa (età 40–65 anni) con VMS da moderati a gravi, trattate con elinzanetant 120 mg una volta al giorno per 26 settimane. Entrambi gli studi hanno evidenziato riduzioni clinicamente e statisticamente significative nella frequenza dei VMS rispetto al placebo: alla settimana 4 la riduzione è stata del 55,9% e del 57,9% nei gruppi dei trattati, rispetto al 31,4% e al 35,7% nei gruppi placebo: la settimana 12 le riduzioni sono aumentate fino al 65,2% e al 67% rispetto al 42,2% e al 45,9% del placebo. Parallelamente, sono stati osservati miglioramenti significativi della qualità del sonno e della qualità di vita già entro la dodicesima settimana di trattamento.

Il profilo di tollerabilità è risultato complessivamente favorevole: gli eventi avversi più comuni comprendevano affaticamento, sonnolenza, cefalea, diarrea e crampi muscolari, generalmente di grado lieve o moderato e raramente causa di interruzione del trattamento [11].

Lo studio OASIS-3 ha ulteriormente confermato il profilo beneficio-rischio positivo di elinzanetant, valutandone l'efficacia e sicurezza fino a 52 settimane in 628 donne con, o ad alto rischio di sviluppare, carcinoma mammario con recettori ormonali positivi e sintomi vasomotori indotti da AET. Non sono stati segnalati casi di iperplasia o carcinoma endometriale, epatotossicità, a sostegno della buona tollerabilità del trattamento [12].

Bibliografia

1. [EMA. Lynkuet – Summaries of positive opinion](#)
2. [Product Monograph Lynkuet](#)
3. Meczekalski, B., Kostrzak, A., Unogu, C., Bochynska, S., Maciejewska-Jeske, M., Bala, G., & Szeliga, A. (2025). A New Hope for Woman with Vasomotor Symptoms: Neurokinin B Antagonists. *Journal of clinical medicine*, 14(5), 1438. <https://doi.org/10.3390/jcm14051438>
4. Nagae, M., Uenoyama, Y., Okamoto, S., Tsuchida, H., Ikegami, K., Goto, T., Majarune, S., Nakamura, S., Sanbo, M., Hirabayashi, M., Kobayashi, K., Inoue, N., & Tsukamura, H. (2021). Direct evidence that KNDy neurons maintain gonadotropin pulses and folliculogenesis as the GnRH pulse generator. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(5), e2009156118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2009156118>
5. Asinaro, G., Massarotti, C., Xholli, A., Londero, A. P., Lambertini, M., Anserini, P., Del Mastro, L., & Cagnacci, A. (2025). Menopausal symptoms in breast cancer survivors on adjuvant endocrine therapy compared with those of menopausal women. *Maturitas*, 191, 108143. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2024.108143>
6. [FDA - FDA Approves Novel Drug to Treat Moderate to Severe Hot Flashes Caused by Menopause; US Food and Drug Administration: Silver Spring, MD, USA, 2023](#)

7. Onge ES, Phillips B, Miller L. Fezolinetant: A New Nonhormonal Treatment for Vasomotor Symptoms. *J Pharm Technol.* 2023;39(6):291-297. doi:10.1177/87551225231198700
8. [FDA - U.S. Food and Drug Administration \(FDA\) accepts New Drug Application for elinzanetant](#) (accessed on 14 December 2024)
9. Meczekalski B, Niwczyk O, Bala G, Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr Opin Pharmacol.* 2022;67:102288. doi:10.1016/j.coph.2022.102288
10. Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, et al. Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: OASIS 1 and 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA.* Published online August 22, 2024. doi:10.1001/jama.2024.14618
11. Pinkerton JV, Simon J, Panay N, et al. Design of OASIS 1 and 2: phase 3 clinical trials assessing the efficacy and safety of elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause.* 2024;31(6):522-529. doi:10.1097/GME.0000000000002350
12. Panay N, Joffe H, Maki PM, et al. Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* Published online September 8, 2025. doi:10.1001/jamainternmed.2025.4421