



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Fylrevy

Parere positivo per il trattamento dei sintomi associati alla
menopausa

Autore: Giorgia Loreto

Revisore: Lucia Gozzo

Febbraio 2026

Il 29 gennaio 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha espresso un parere positivo per l'autorizzazione all'immissione in commercio di Fylrevy (estetrol) come terapia ormonale sostitutiva (TOS) per il trattamento delle donne in menopausa, isterectomizzate e non, che presentano sintomi associati alla carenza di estrogeni, inclusi i sintomi vasomotori.

Descrizione del farmaco e del meccanismo d'azione

Fylrevy (estetrol) è uno steroide estrogenico umano prodotto in natura esclusivamente dal fegato fetale per idrossilazione in posizione 15 e 16 di altri due estrogeni naturali, l'estradiolo e l'estriolo. Ha un'azione selettiva sul recettore estrogenico alfa (ER- α) e, a differenza degli estrogeni tradizionali, agisce in modo differenziato in base alla posizione del recettore all'interno della cellula. Fylrevy si è rivelato, infatti, agonista sul recettore ER- α nucleare e contemporaneamente antagonista sul recettore ER- α di membrana. Tale meccanismo d'azione permetterebbe di avere un rapporto beneficio/rischio migliore rispetto agli estrogeni tradizionali.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La menopausa è definita come la cessazione delle mestruazioni spontanee per 12 mesi. È un processo biologico naturale che segna la fine dell'età riproduttiva di una donna, e si verifica in genere tra i 45 e i 55 anni. È caratterizzata dalla cessazione delle mestruazioni dovuta alla ridotta produzione di estrogeni e progesterone da parte delle ovaie.

I sintomi più frequenti includono sintomi vasomotori (*vasomotor symptoms*, VMS) come vampate di calore e sudorazioni notturne, atrofia vulvo-vaginale (*vulvovaginal atrophy*, VVA), disturbi del sonno, compromissione della salute delle ossa, cambiamenti fisici come sintomi muscoloscheletrici, aumento di peso, diradamento dei capelli e pelle secca, incontinenza urinaria, cambiamenti dell'umore e cambiamenti cognitivi. La terapia ormonale sostitutiva (TOS) a base di estrogeni in menopausa, da sola o in combinazione con un progestinico, rimane lo standard di cura raccomandato dall'*International Menopause Society* per la gestione dei sintomi della menopausa, sebbene in alcuni casi il trattamento non sia indicato per un rapporto beneficio-rischio sfavorevole. Inoltre, per il trattamento dei VMS moderati o gravi associati alla menopausa sono disponibili l'antagonista selettivo del recettore NK3 fezolinetant e l'antagonista dei recettori NK-1 e NK-3 elinzanetant.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

La sicurezza e l'efficacia di Felrevy sono state valutate nei *trial* E4COMFORT I ed E4COMFORT II, studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, che hanno arruolato 2.576 donne isterectomizzate e non isterectomizzate di età compresa tra 40 e 65 anni.

Nello studio E4COMFORT I sono state incluse 1.200 partecipanti, che avevano presentato durante la fase di *screening* almeno 7 VMS da moderati a gravi al giorno o almeno 50 VMS da moderati a gravi a settimana negli ultimi 7 giorni consecutivi. Le donne sono state randomizzate in 1 dei 3 gruppi di trattamento (estetrol 15 mg, estetrol 20 o placebo una volta al giorno per un massimo di 13 settimane). Inoltre, un quarto braccio di trattamento in aperto ha previsto la somministrazione di estetrol 20 mg e progesterone per un massimo di 53 settimane in una popolazione di donne non isterectomizzate per valutare la sicurezza generale ed endometriale.

Lo studio E4COMFORT II prevedeva l'arruolamento di circa 1.000 pazienti, randomizzate in 3 gruppi per la valutazione dell'efficacia del trattamento somministrato per 13 settimane, con una fase di estensione in doppio cieco, controllata con placebo, di valutazione della sicurezza generale ed endometriale. Anche in questo studio è stato previsto un quarto gruppo in aperto che ha valutato

la sicurezza generale ed endometriale di 20 mg di estetrol una volta al giorno per 53 settimane in donne isterectomizzate o non isterectomizzate che presentavano almeno 1 VMS grave o moderato al giorno.

Gli *endpoint* co-primari di efficacia prevedevano la valutazione dei cambiamenti nella frequenza settimanale e nella gravità dei VMS rispetto al basale alla settimana 4 e 12.

Nei due studi, il beneficio di Fylrevy è risultato statisticamente significativo in termini di riduzione della frequenza e della severità dei VMS rispetto al placebo.

Nelle pazienti non isterectomizzate e trattate con Fylrevy e progesterone le reazioni avverse più comuni hanno incluso ispessimento endometriale, emorragia vaginale e disturbi proliferativi dell'endometrio. Dolorabilità e dolore mammario sono state, invece, le reazioni più frequenti indipendentemente dall'isterectomia.

Bibliografia

- [Fylrevy, estetrol. Summary of opinion \(initial authorisation\)](#)
- Panay N, et al. Estetrol for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women: The design of the E4COMFORT I and II trials. *Maturitas*. 2026 Jan;204:108781. doi: 10.1016/j.maturitas.2025.108781
- [NCT04209543. Estetrol for the Treatment of Moderate to Severe Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women \(E4Comfort Study I\)](#)
- [NCT04090957. Estetrol for the Treatment of Moderate to Severe Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women \(E4Comfort II\) \(E4Comfort II\)](#)