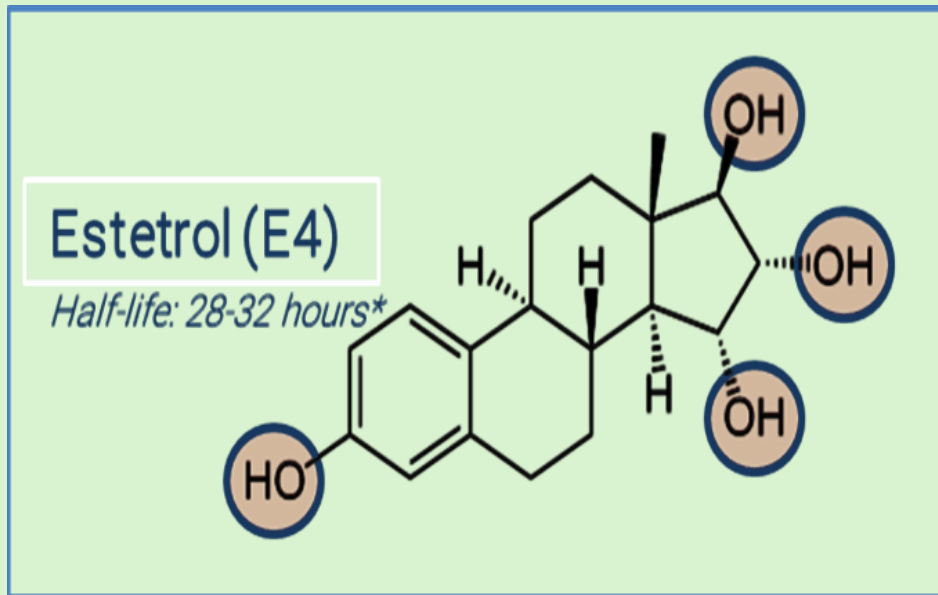


L'associazione Estetrolo-Drospirenone
efficacia e sicurezza
benefici clinici ed esperienze

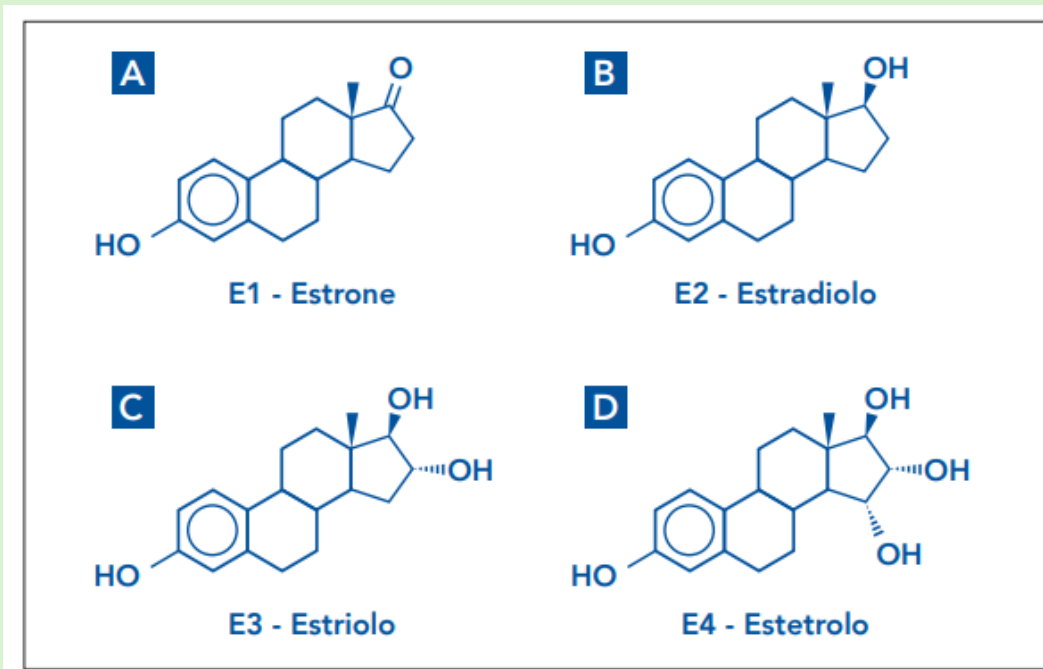
Dott.ssa Alessandra Valerio
CSD Ferrara

Estetrolo, origine fetale



- Sintetizzato dal fegato fetale dalla 9^o settimana fino al parto
- Il fegato fetale ha enzimi per idrossilare E2 ed E3 in Estetrolo (E4).
- Passa nella madre attraverso la placenta e viene escreto nelle urine.
- Ruolo nella protezione neuronale allo stimolo ipossico, massima durante il parto (passa barriera emato encefalica, elevato potenziale anti ossidante, neuroprotettivo, regola neoangiogenesi cerebrale).

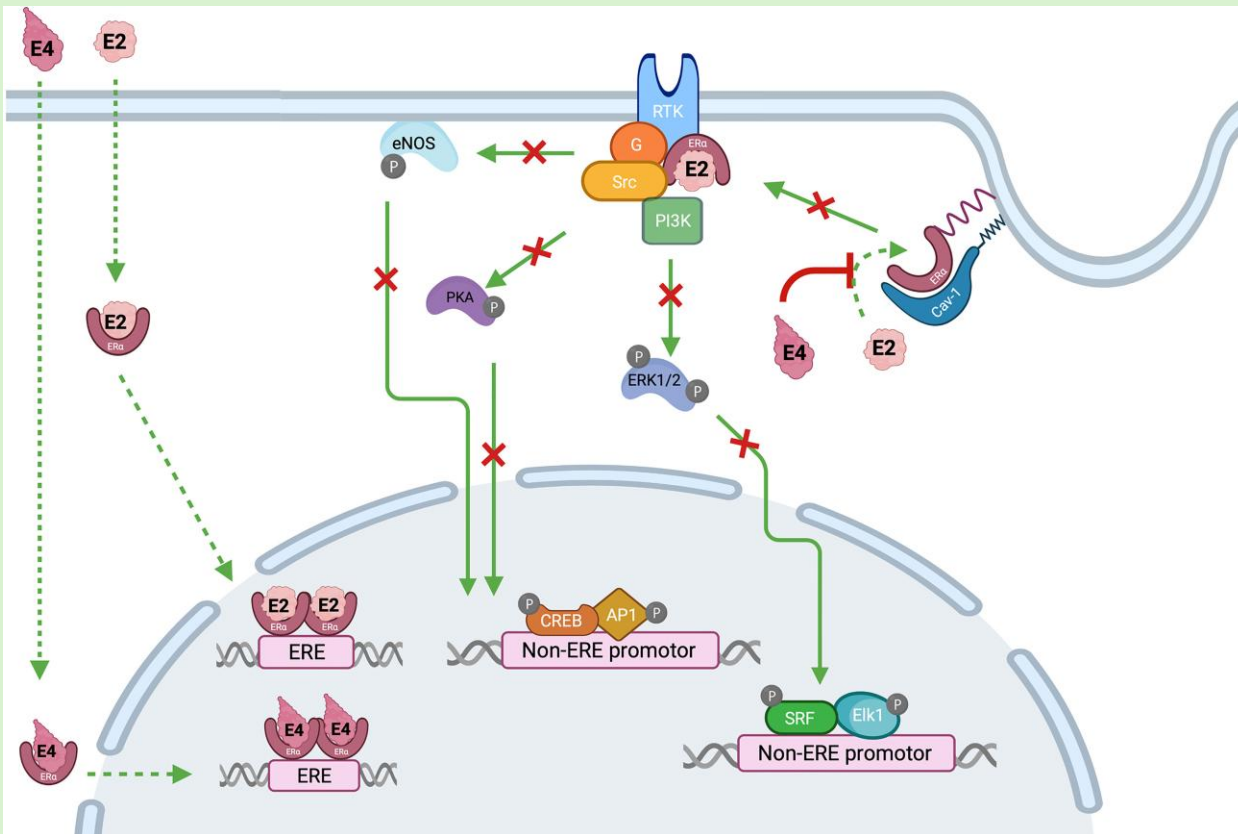
ESTETROLO (E4) caratteristiche farmacologiche



- Steroide 4 gruppi idrossili (farmacocinetica)
- Efficace assorbimento per via orale (>70%), elevata biodisponibilità (E2: 1%)
- Emivita 24-32 ore
- Non metabolizzato da enzimi citocromo P450 (non metabolismo epatico) non inibisce significativamente enzimi citocromo P450 (<10%)
- Non riconvertito ad altri estrogeni (E1-E1 solfato-E2-E3)
- Escrezione prevalentemente urinaria (69%)
- Estratto vegetale

Estetrolo: il primo NEST

Native Estrogen with Selective action in Tissues



- È un estrogeno selettivo perché ha delle attività peculiari e differenti a seconda della sede del recettore estrogenico, sia esso nucleare o di membrana.
- L'E4 è **agonista** sul recettore ER-α nucleare (come tutti gli steroidi estrogenici) e **antagonista** sul recettore ER-α di membrana: attività opposta a quella degli altri estrogeni, caratteristica di estetrolo
- Duplice azione è importante a livello di organi target specifici: mammella, endotelio, fegato.

Estetrolo: ER binding

Affinità E4 per ER α
4-5 volte > Er β

E4 affinità
moderata per ER α ,
inferiore ad E2

Azione agonista di
E4 sull' ER α
nucleare

Azione antagonista
di E4 sull' ER α di
membrana

Attività estrogenica selettiva e moderata, inferiore rispetto a E2 ed EE

selettività per i recettori degli estrogeni molto elevata: minore rischio di effetti collaterali dovuto a cross-reazioni dello steroide con altri recettori nucleari

L'E4 non è in grado di legarsi ad altri recettori nucleari (dei glucocorticoidi, del progesterone, degli androgeni e dei mineralcorticoidi) o ad altri recettori o altri enzimi appartenenti a varie classi di bersagli farmacologici.

Effetti di Estetrolo sull'organismo femminile

Mammella ✘

- Modulatore selettivo, combina azione estrogenica e anti-estrogenica⁶

Fegato =

- Determina un **minimo impatto** sui livelli di SHBG⁶
- **Non comporta** variazioni rilevanti dei fattori della coagulazione⁹
- Determina **minimi effetti** sui livelli di trigliceridi⁹
- Risulta associato a **limitate interazioni farmacologiche**¹⁰
- **Nessuna interazione** clinicamente rilevante con gli enzimi del citocromo P450⁶

Ovaio ✘

- **Inibisce l'ovulazione**¹¹
- **Riduce l'attività ovarica** (regolazione dose-dipendente)¹¹

Cervello ✔

- Determina un effetto **neuroprotettivo**⁶
- **Inibisce** la secrezione di LH e FSH⁶

Utero ✔

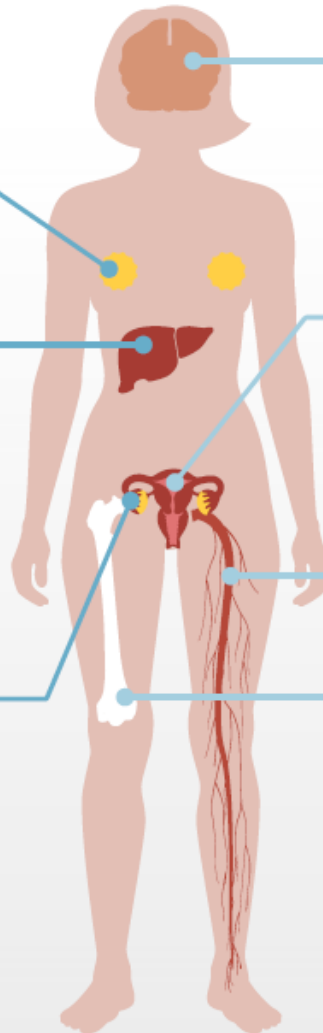
- Promuove il **controllo del ciclo mestruale**⁶

Vasi ✔

- Regola la produzione di NO e la vasodilatazione⁶
- **Previene l'aterosclerosi**⁶

Osso ✔

- **Previene la demineralizzazione ossea**⁶
- **Aumenta la densità ossea**⁶



FSH: ormone follicolostimolante; LH: ormone luteinizzante; NO: ossido nitrico;
SHBG: globulina legante gli ormoni sessuali.

1. Duijkers IJ, et al. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015;20:476-89
2. Adlanmerini M, et al. *PNAS* 2014;111:E283-90
3. Coelingh Bennink HJ, et al. *Contraception* 2008;77:186-90
4. Apter D, et al. *Contraception* 2016;94:366-73
5. Abot A, et al. *EMBO Molecular Medicine* 2014;6(10):1328-46
6. Visser M, et al. *Climacteric* 2008;11 Suppl 1:64-68
7. Klufft C, et al. *Contraception* 2017;95(2):140-147
8. Guivarc'h E, et al. *J Am Heart Assoc* 2018;7,pii: e008950

Estetrolo: organi target specifici

Endometrio

A livello endometriale manifesta la sua attività estrogenica e induce (attraverso il recettore ER- α nucleare) la normale proliferazione endometriale (Abot et al, 2014).

Mammella

anche se l'E4 induce alcuni effetti ER- α di membrana mediati nei modelli di tumore mammario, lo fa in misura molto minore rispetto a E2, ed anzi è in grado di antagonizzare le azioni di membrana indotte da E2 (Moriarty et al, 2006).

I dati sulla sicurezza dell'E4 per quanto riguarda la fisiologia della mammella sono incoraggianti. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per comprendere completamente il meccanismo di azione dell'E4 ed il suo potenziale impatto sulla progressione di patologia neoplastica mammaria.

Estetrolo: organi target specifici

Endotelio

E4 è totalmente privo di effetto di membrana nell'endotelio, ed è in grado di antagonizzare le risposte endoteliali indotte da E2 (Giretti et al, 2014). La molecola svolge, tuttavia, un'azione vasoprotettiva inducendo protezione contro iperplasia neointimale, contro l'ateroma, contro ipertensione e rimodellamento arterioso (Guivarc'h et al, 2018), attraverso il suo agonismo sul recettore ER- α nucleare.

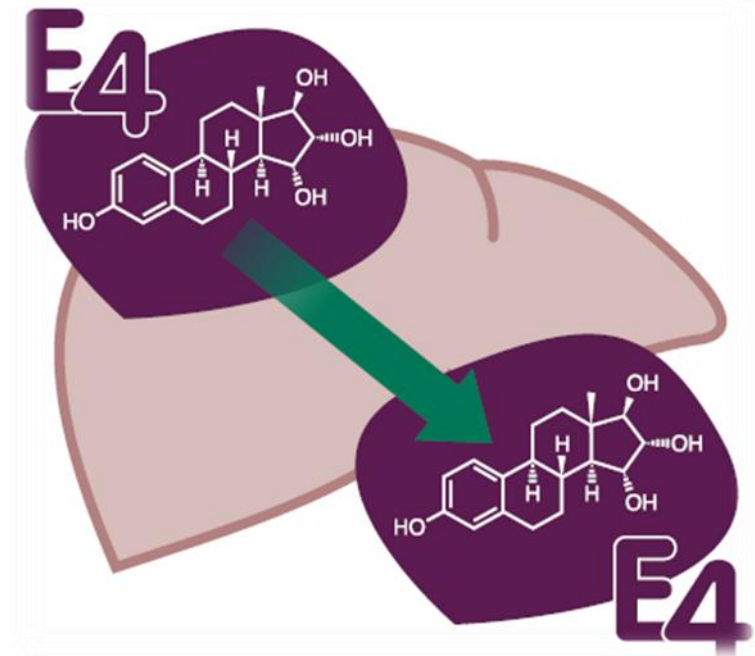
Fegato

il recettore ER- α di membrana gioca un ruolo importante nell'espressione genica di alcune proteine del fegato: il minimo impatto di E4 sul fegato (effetto minimo o inesistente sulle SHBG, sull'angiotensinogeno, sui fattori della coagulazione e sui livelli dei trigliceridi nel plasma) potrebbe essere dovuto anche al blocco di questo recettore ER- α di membrana, attraverso un meccanismo non genomico (Hart-Unger et al, 2017).

Estetrolo “Liver Friendly”

Agendo a livello epatico solo sull' ER alfa, E4 esercita un'attività molto più limitata rispetto ad E2, inducendo cambiamenti **minimi** in:

- Fattori della coagulazione
 - Lipidi
 - Angiotensinogeno
 - SHBG
-
- È un prodotto finale del metabolismo degli steroidi
 - Non c'è metabolismo a ritroso verso E3, E2 o E1
 - Non ci sono metaboliti attivi



Estetrolo: metabolismo

- E4 non è metabolizzato dagli enzimi del cytP450 a differenza degli altri estrogeni.
- E4 ha un basso rischio di interazioni con altri farmaci

Effetto trascurabile sui seguenti enzimi del cytP450 (<10%):

Estrogeni a 10 µmol/L	% P450 enzimi				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
EE	<10	<10	82	<10	45
E2	19	<10	63	<10	<10
E4	<10	<10	<10	<10	<10

Estetrolo: vantaggi nella contraccezione

- E4, per le sue caratteristiche è un componente estrogenico ideale nelle COC
- Costituisce una nuova generazione di COC con potenziale miglioramenti del profilo di sicurezza e tollerabilità (Grandi et al, 2020).
- I vantaggi di E4 rispetto ad altri estrogeni utilizzati nei COC (EE e E2) (Visser et al, 2009; Visser et al, 2011):
 - la biodisponibilità orale (70% con E4 vs. 45% con EE e solo 1% con E2);
 - il possibile legame alle altre proteine plasmatiche (frazione libera di E4: 50% vs. frazione libera di EE: 2% e di E2: 1-2%);
 - i metaboliti estrogenici (E4: nessuno vs. EE: metaboliti idrossilati e metilati, E2: soprattutto E1);
 - l'emivita vantaggiosa per mono-somministrazione giornaliera (E4: 28-32 ore vs. EE: circa 20 ore e E2: 10-12 ore).

Progestinico	Antiestrogenico	Estrogenico	Antiandrogenico	Androgenico	Antimineralcorticoide	Glucocorticoide
CMA	+	-	+	-	-	+
Ciproterone	+	-	++	-	-	+
Dienogest	+/-	+/-	+	-	-	-
Drospirenone	+	-	+	-	+	-
Etonogestrel	+	-	-	+	-	-
Gestodene	+	-	-	+	+	+
LNG	+	-	-	+	-	-
MPA	+	-	-	+/-	-	+
Nomac	+	-	+/-	-	-	-
Noretisterone	+	+	-	-	-	-
Norgestimate	+	-	-	+	-	-
Progesterone	+	-	+/-	-	+	+

Tabella. Effetti metabolici dei progestinici. Modificata da Schindler

DROSPIRENONE

- Derivato del 17 alfa-spiroglattone.
- Profilo farmacodinamico strettamente correlato al progesterone naturale.
- Lunga emivita (circa 40 ore).

DRSP: attività progestinica, anti-gonadotropica, anti-mineralcorticoide ed anti-androgenica

Non ha attività estrogenica, androgenica, glucocorticoide e anti-glucocorticoide.

È la sola molecola progestinica che coniuga l'attività anti-androgenica e quella anti-mineralcorticoide (Del Savio et al, 2020).

Contraccezione Estetrol Progesterone

Negli studi di Fase II sono state studiate diverse combinazioni di E4 a differenti dosaggi (5, 10, 15 e 20 mg) in combinazione a drospirenone (DRSP, 3 mg) o levonorgestrel (LNG, 150 µg). Dosi >10mg E4 in combinazione con LNG 150mcg o DRSP 3mg erano in grado di sopprimere ovulazione

E4 15mg/DRSP 3mg inibisce funzione ovarica con efficacia paragonabile a EE 2mcg/DRSP3mg

La formulazione E4 15 mg/DRSP 3 mg risulta essere la combinazione ideale quando somministrata in regime 24+4, dimostra buon controllo del ciclo, tollerabilità e soddisfazione nelle utilizzatrici

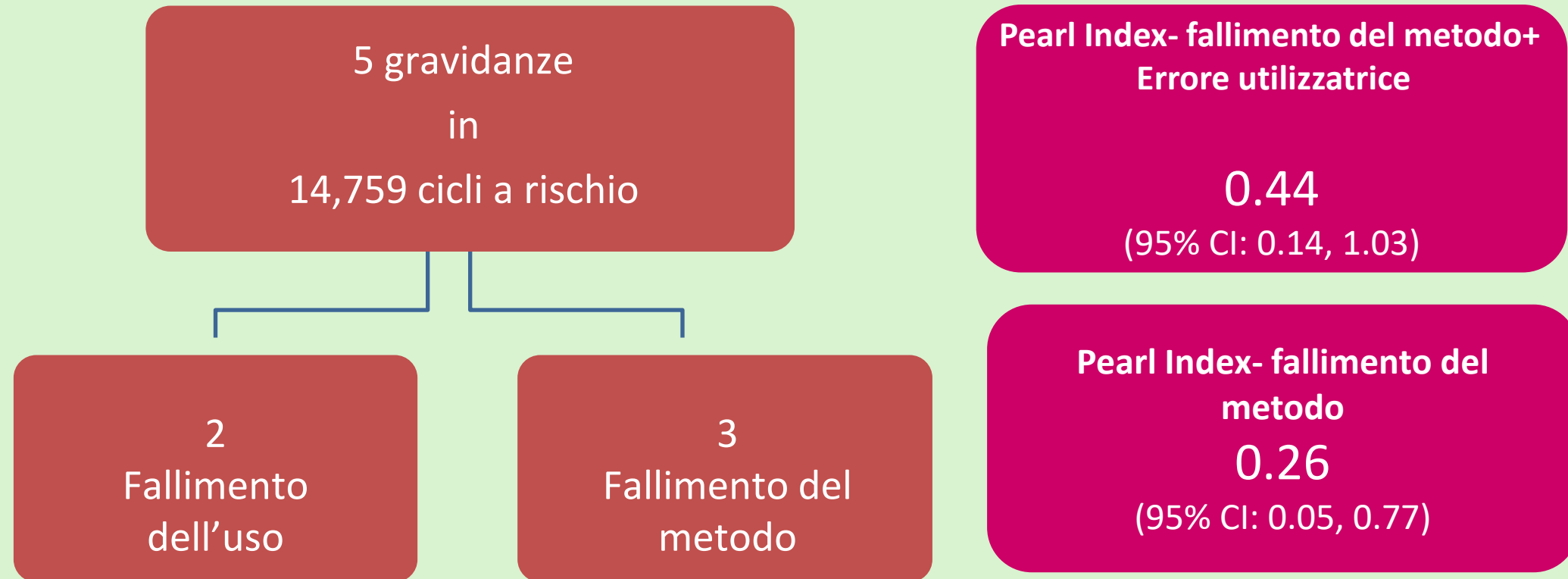
- Gemzell-Danielsson K, Cagnacci A, Chabbert-Buffet N, Douxfils J, Foidart JM, Kubba A, *et al.* Anovel estetrol-containing combined oral contraceptive: european expert panel review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2022;27:373–83
- Duijkers IJ, Klipping C, Zimmerman Y, Appels N, Jost M, Maillard C, *et al.* Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: results of a phase II dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015;20:476–89.
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, *et al.* Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception* 2016;94:366–73.
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, *et al.* Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017;22:260–7.
- Duijkers I, Klipping C, Kinet V, Jost M, Bastidas A, Foidart JM. Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on ovarian function. *Contraception* 2021;103:386–93.

Fase III: efficacia contraccettiva Pearl Index 18-35 anni

STUDIO EU/RUS

N= 1343 donne di età compresa tra i 18-35 anni, con 14.759 cicli

OTTIMO INDICE DI PEARL



Method	Pearl Index
Fertility-Awareness Based Methods	0.4-5
Barrier Methods	2-18
Combined Hormonal Contraception	0.3
Progestogen-Only Pill	0.3
Progestogen-Only Injection	0.2
Progestogen-Only Implant	0.05
Levonorgestrel Intra-Uterine System	0.2
Copper Intra-Uterine Device	0.6
Female Sterilization	0.5
Vasectomy	0.1

Pearl Index

Numero di gravidanze per 100 donne per anno, che utilizzano perfettamente il metodo contraccettivo

E4 15 mg / DRSP 3 mg 0.26

Combined Oral Contraceptive Adherence and Pregnancy Rates

Mitchell D. Creinin, MD, Jeffrey T. Jensen, MD, MPH, Melissa J. Chen, MD, MPH, Amanda Black, MD, MPH, Dustin Costescu, MD, and Jean-Michel Foidart, MD, PhD

Studio condotto su 2837 donne, età 16-35

- N. di pillole non assunte per ciclo e gravidanza
- Epoca di insorgenza della gravidanza durante utilizzo del farmaco

Table 1. Pregnancy Rate by Number of Hormone Pills Not Used per Cycle in Estetrol and Drospirenone Combined Oral Contraceptive Users

Hormone Pills Not Used	Cycles*	Pregnancies	Pregnancy Rate [†]
0	25,613	22	0.09 (0.05–0.12)
1	405	1	0.25 (0–0.73)
2	121	1	0.83 (0–2.44)
More than 2	314	5	1.59 (0.21–2.98)
Missing	2	2	100

Data are n or % (95% CI).

* Includes only *at-risk cycles*, defined as 28-day cycles with one or more acts of intercourse and no other contraceptive use or a cycle in which pregnancy occurred even if other contraception was used.

[†] Test for trend comparing zero, one, two, and more than two, $P < .001$.

Table 2. Pregnancy Rate Based on Number of Hormone Pills Missed per Cycle With and Without Correct Replacement* in Estetrol and Drospirenone Combined Oral Contraceptive Users

Hormone Pills Missed/Cycle	Cycles [†]	Pregnancies	Pregnancy Rate
0	23,360	21	0.09 (0.05–0.13)
1	2,498	1	0.04 (0–0.12)
Correct replacement	2,164	0	0 (0–0.18)
Incorrect replacement	434	1 [‡]	0.23 (0–0.68)
2	191	2	1.05 (0–2.49)
Correct replacement	36	0	0 (0–9.64)
Incorrect replacement	155	2 [§]	1.29 (0–3.07)
More than 2	304	5	1.64 (0.22–3.07)
Correct replacement	16	0	0 (0–19.36)
Incorrect replacement	288	5	1.74 (0.23–3.24)
Missing	2	2	100

Data are n or % (95% CI).

* Replacement (“doubling up”) based on participant instructions for what to do when pills were not taken.

[†] Number of cycles in which zero, one, two, and more than two pills were reported as missed; if a cycle included more than one missed pill event, the event with the higher number of missed pills was used. This includes only *at-risk cycles*, defined as 28-day cycles with one or more acts of intercourse and no other contraceptive use or a cycle in which pregnancy occurred even if other contraception was used.

[‡] Occurred in cycle two.

[§] Occurred in cycle one.

^{||} Occurred in cycles two and three; missed three, four, four, 10, and 20 pills.

Combined Oral Contraceptive Adherence and Pregnancy Rates

Mitchell D. Creinin, MD, Jeffrey T. Jensen, MD, MPH, Melissa J. Chen, MD, MPH, Amanda Black, MD, MPH, Dustin Costescu, MD, and Jean-Michel Foidart, MD, PhD

Table 3. Pregnancy Rate During Cycle Phases in Estetrol and Drospirenone Combined Oral Contraceptive Users

Cycles	Participants Starting Phase	Cycles During Phase*	Pregnancies	Proportion of all Pregnancies (%)	Pregnancy Rate [†]
1–4	3,027	9,091	15	48.4	0.17 (0.08–0.25)
5–8	2,487	8,300	7	22.6	0.08 (0.02–0.15)
9–13	2,180	9,064	9	29.0	0.10 (0.03–0.16)

Data are n or % (95% CI) unless otherwise specified.

* Includes only *at-risk* cycles, defined as 28-day cycles with one or more acts of intercourse and no other contraceptive use or a cycle in which pregnancy occurred even if other contraception was used.

[†] Pregnancies per cycle during phase, χ^2 analysis, $P=.07$.

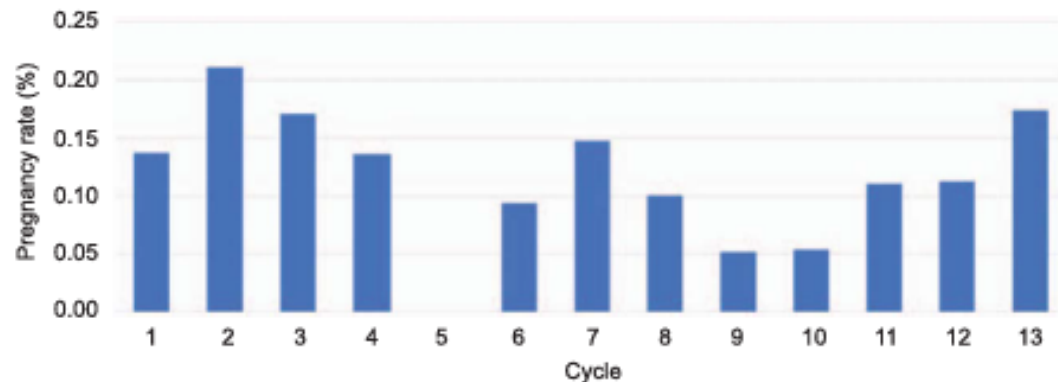


Fig. 1. Pregnancy rate by cycle in estetrol and drospirenone combined oral contraceptive users.

Creinin. Oral Contraceptive Adherence and Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2023.

Pregnancy Rate / Ciclo
Compreso tra 0 e 0.21%

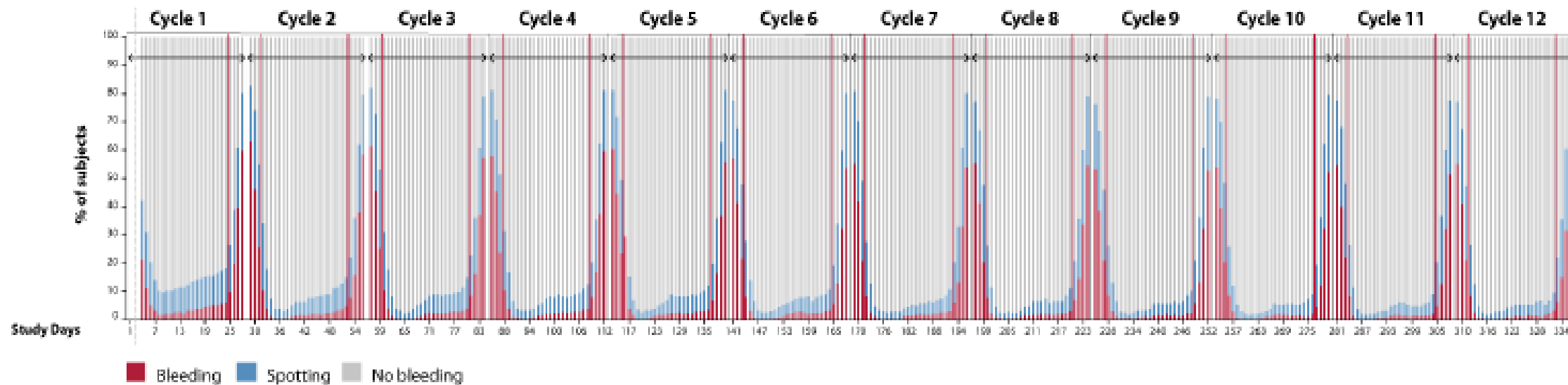
Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia

K Gemzell-Danielsson,^a D Apter,^b J Zatik,^c S Weyers,^d T Piltonen,^e L Suturina,^f I Apolikhina,^g M Jost,^h MD Creinin,ⁱ J-M Foidart^{h,j}

FASE III

- **Sanguinamento non programmato:** 19.2% al ciclo 2 e 12.8% al ciclo 11 (durata media 3 gg)
71.8% solo spotting - 22.7% sanguinamento /spotting - 5.4% solo sanguinamento
Incidenza sospensione a causa di sanguinamenti: 2.5%

- **Il sanguinamento programmato è avvenuto nel 91.9- 94.4%** delle partecipanti nel corso dei 13 cicli. In genere dal 26 gg fino al 3 del ciclo successivo (durata media 4-5 gg).
- **Durata sanguinamento programmato: media < 5 gg** in > 92% di donne.





Original Research Article

Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone

Christine Klipping^a, Ingrid Duijkers^a, Marie Mawet^b, Catherine Maillard^b, Adriana Bastidas^b, Maud Jost^{b,*}, Jean-Michel Foidart^{b,c}

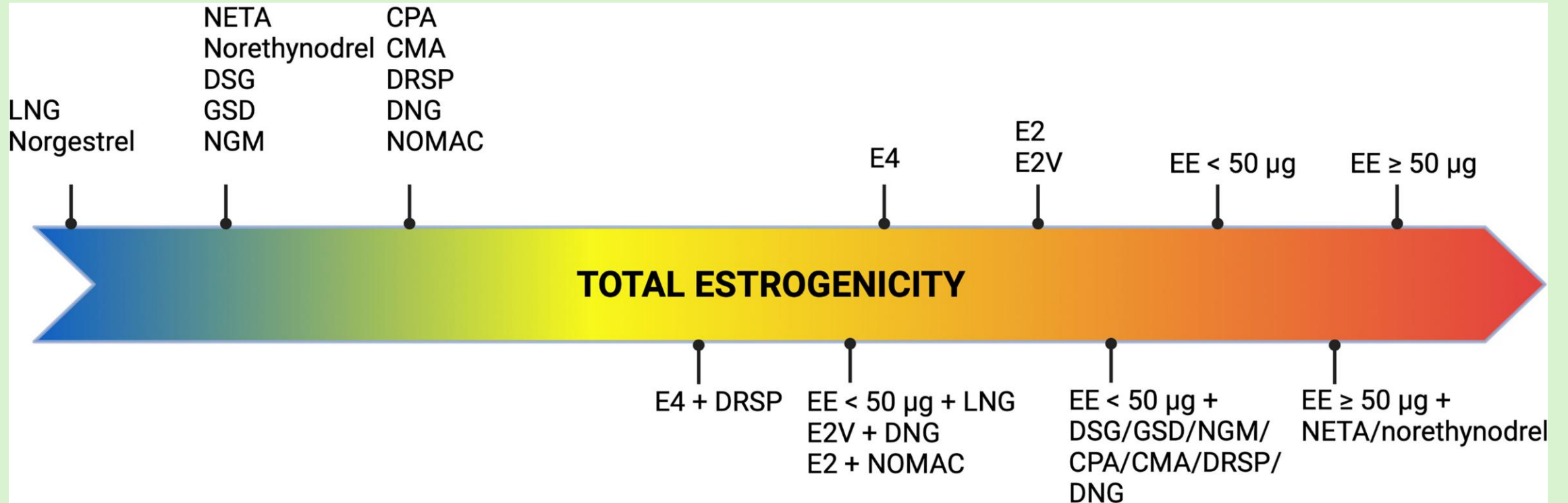
	EE/DRSP (%)	EE/LNG (%)	E4/DRSP (%)
SHBG	250	74	55
Angiotensinogeno	206	170	75
CRB	140	152	40
TBG	70	37	17
Trigliceridi	65	28	24
Apolipoproteina A1	195	-3	5
Apolipoproteina B	11.5	23	4
HDL	8.5	-16	4

E4/DRSP
 Profilo lipidico neutrale
 Buon profilo metabolico
 Buon profilo cardiovascolare

Limiti:
 100 pazienti
 18-50 anni
 BMI 18-30.

Non differenze per LDL e Colesterolo totale

Non differenze per insulina e glicemia. HOMA index aumentato in tutti

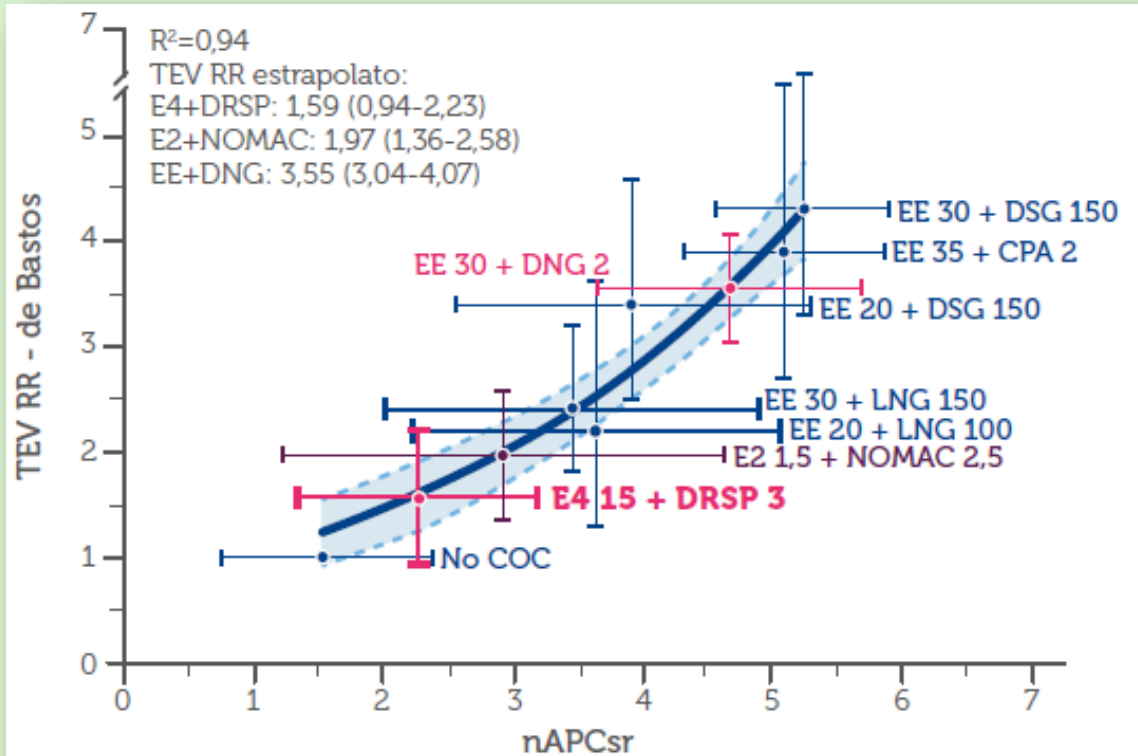


- L'Estrogenicità di un CHC è la somma del contributo estrogenico e progestinico.
- Un'eccessiva estrogenicità comporta un aumentato rischio VTE
- Il biomarcatore che riflette l'estrogenicità è la SHBG proteina carrier di Estrogeno e Testosterone prodotta dal fegato.
- La sintesi della SHBG è estrogeno sensibile. L'azione progestinica sulla sintesi della SHBG dipende all'attività androgenica, un progestinico con elevato potere androgenico diminuirà la sintesi della SHBG maggiormente rispetto ad uno con basso potere androgenico o con effetto antiandrogenico.

Estetrololo/ Drospirenone e rischio TEV

A cosa è associato il rischio tromboembolico?

- I livelli di SHBG sono indicati come marker per il rischio trombotico
- I livelli di nAPCsr sono correlati ai livelli di SHBG, il che può spiegare il rischio più alto di trombosi venosa



normalized Activated Protein C Sensitivity Ratio
Nella correlazione tra nAPCsr e il rischio relativo di tromboembolia venosa, la combinazione E4+DRSP ha dimostrato di avere il valore più basso tra le associazioni valutate.

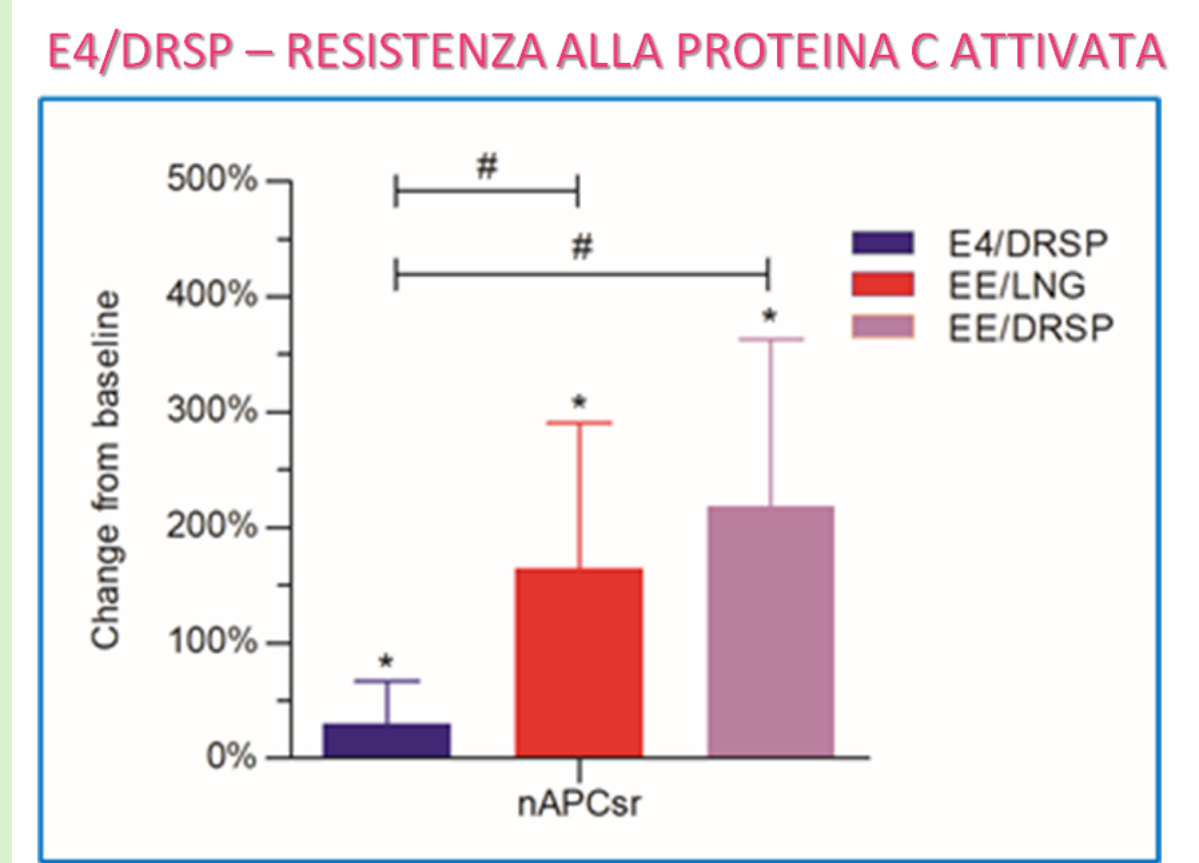
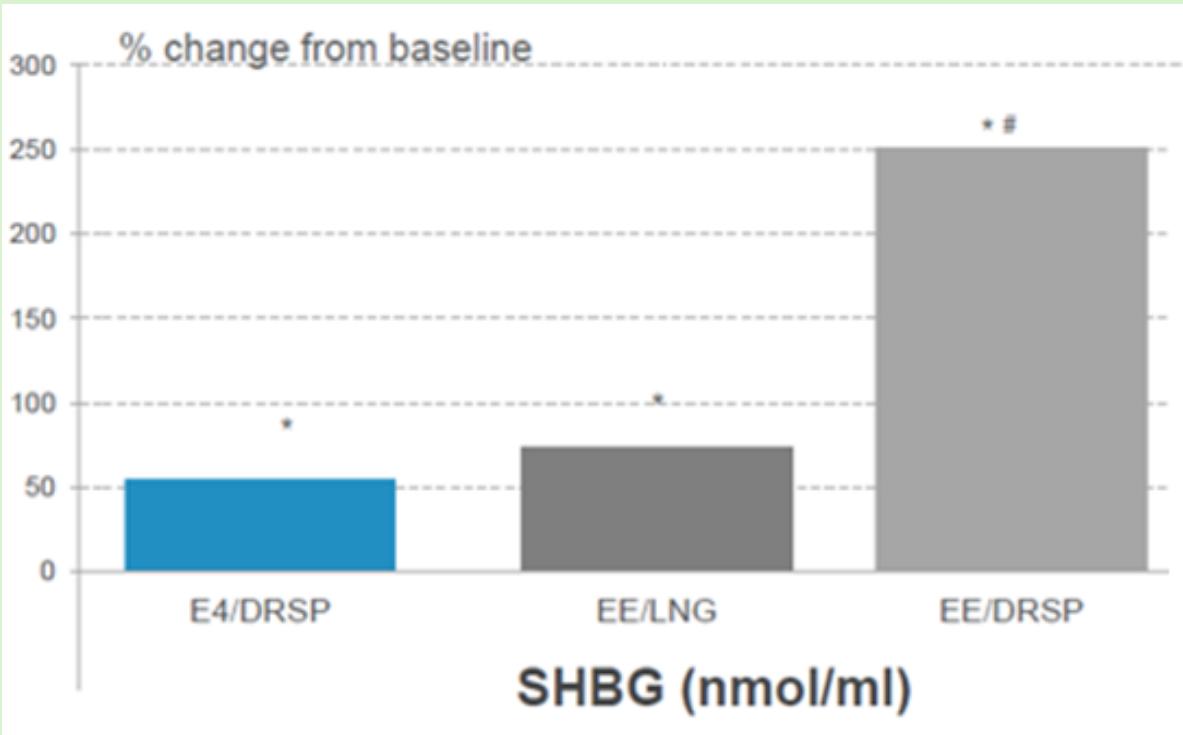
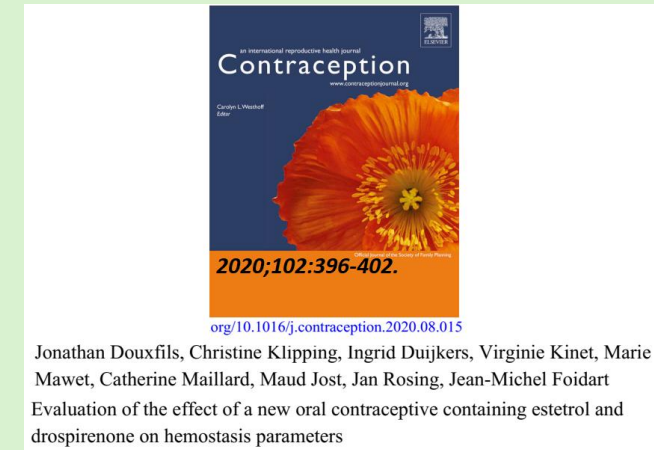
E4/DRSP e marker di effetto estrogenico



Original Research Article

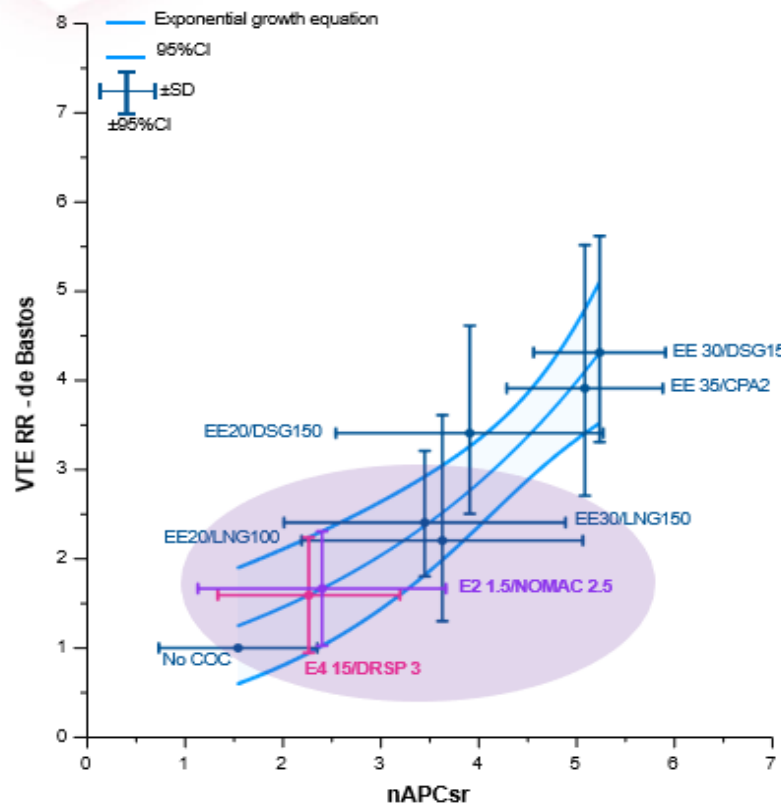
Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone

Christine Klipping^a, Ingrid Duijkers^a, Marie Mawet^b, Catherine Maillard^b, Adriana Bastidas^b, Maud Jost^{b,*}, Jean-Michel Foidart^{b,c}

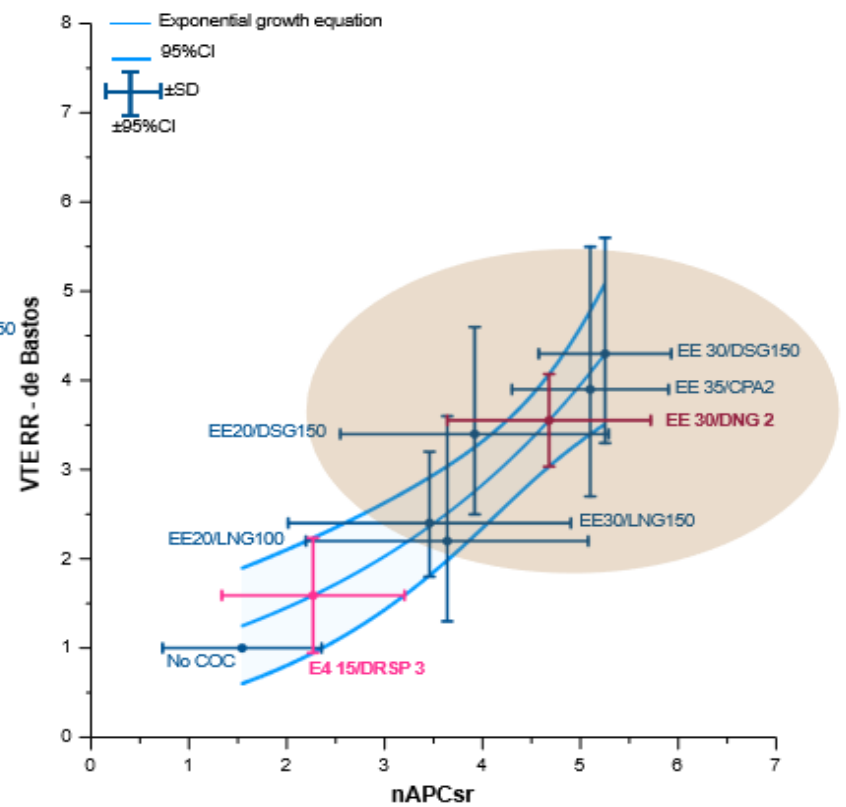


Correlazione tra APCsr e RR TEV

Il bassissimo impatto dell'E4 sull' nAPCsr e su altri parametri dell'emostasi è in linea con l'ipotesi che il rischio sia determinato dalla presenza di EE e che la scelta della componente estrogenica modula gli effetti dei CHC sull'incidenza di rischio TEV.



Intrapolated VTE RR :
E4 15 + DRSP 3: 1.59 (95%CI, 0.95-2.23)
E2 1.5 + NOMAC 2.5: 1.86 (95%CI, 1.02-2.30)



Intrapolated VTERR :
E4 15 + DRSP 3: 1.59 (95%CI, 0.95-2.23)
EE 30 + DNG 2: 3.55 (95%CI, 2.04-4.07)

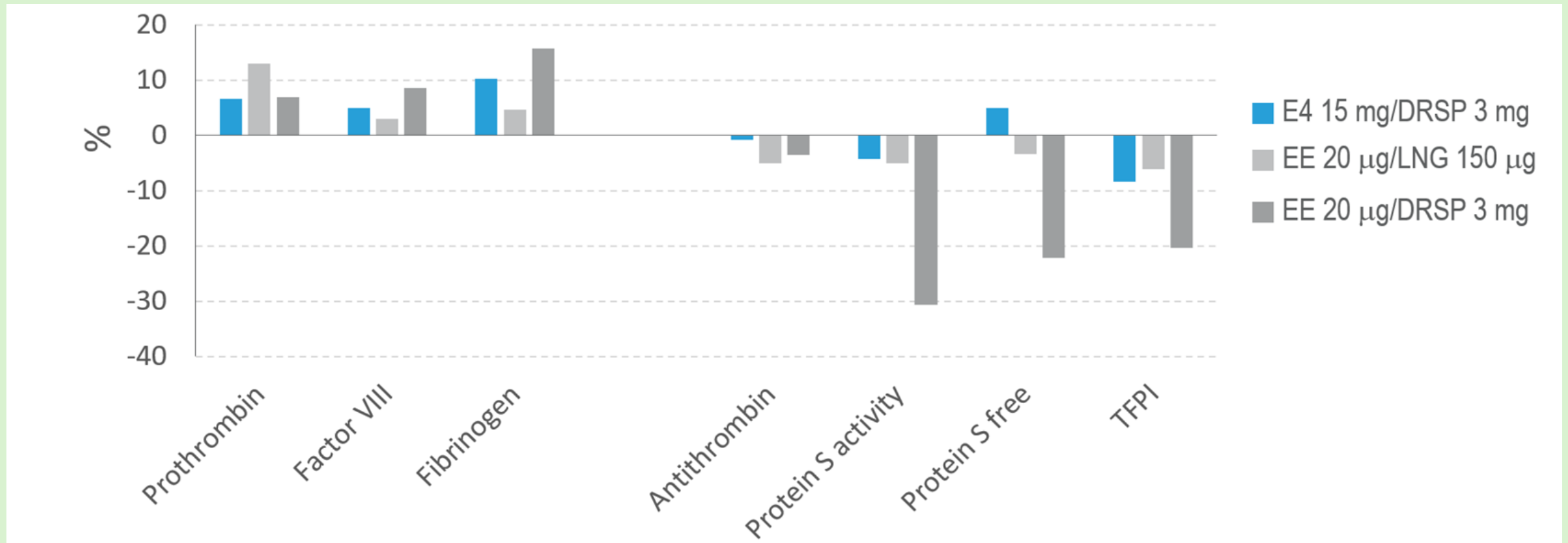
	Mean nAPCsr	VTE RR (de bastos et al. 2014)
No CHC	1.55	1.00 (ref)
EE30/LNG150	3.46	2.40
EE20/LNG100	3.64	2.20
EE20/DSG150	3.92	3.40
EE30/DSG150	5.25	4.30
EE35/CPA2	5.10	3.90
E4/DRSP	2.28	1.59*
E2/NOMAC	2.41	1.63
EE30/DNG2	4.68	3.52 ‡

* Intrapolated from the mode
 † Adjusted from PRO-E2
 ‡ Adjusted from Dinger et al. 2020

E4/DRSP: emostasi

L'associazione E4/DRSP ha un impatto minimo sui parametri emostatici.

% Variazione mediana rispetto al basale al ciclo 6 dei fattori della coagulazione e delle proteine anticoagulanti



Low Thrombin Generation in Users of a Contraceptive Containing Estetrol and Drospirenone

Laure Morimont,^{1,2} Maud Jost,³ Ulysse Gaspard,⁴ Jean-Michel Foidart,^{3,5} Jean-Michel Dogné,² and Jonathan Douxfils^{1,2}

In conclusion, an association of 15 mg E4 with 3 mg DRSP does not have an impact on thrombin generation compared with EE-containing products that, either associated with LNG or DRSP, are able to increase the production of procoagulant factors and decrease the production of anticoagulant ones, shifting the patient to a prothrombotic state.

Ethinylestradiol-containing products thus generate prothrombotic environments contrary to E4, which demonstrates a neutral profile on hemostasis. Although this must be confirmed by data obtained from a postapproval study, a previous experience with estradiol in association with norgestrel acetate has permitted to validate the concept that these surrogate biomarkers may reflect the VTE profile of a specific CHC compared with a reference association. This further suggests that E4/DRSP is less likely to be associated with VTE risk compared with EE-containing products.



Lower reporting of venous thromboembolisms events with natural estrogen-based combined oral contraceptives compared to ethinylestradiol-containing pills: A disproportionality analysis of the Eudravigilance database

[Marie Didembourg](#)^{a,b} · [Médéa Locquet](#)^b · [Lucie Raskin](#)^b · ... · [Jean-Michel Dogné](#)^b · [Charlotte Beaudart](#)^b · [Jonathan Douxfils](#)^{a,b,c}  

• Risultati dello studio:

CHC contenenti Estrogeni naturali dimostrano tasso di segnalazione di eventi trombotici significativamente inferiore rispetto ai COC contenenti EE.

E4/DRSP tasso di segnalazione di eventi trombotici: 0.12, sovrapponibile a quello della pillola progestinica

EE/DRSP invece dimostra il tasso di segnalazione più alto: 2.25, deponente per rischio trombotico aumentato.



E4/DRSP: segnalazione di TEV vs COC

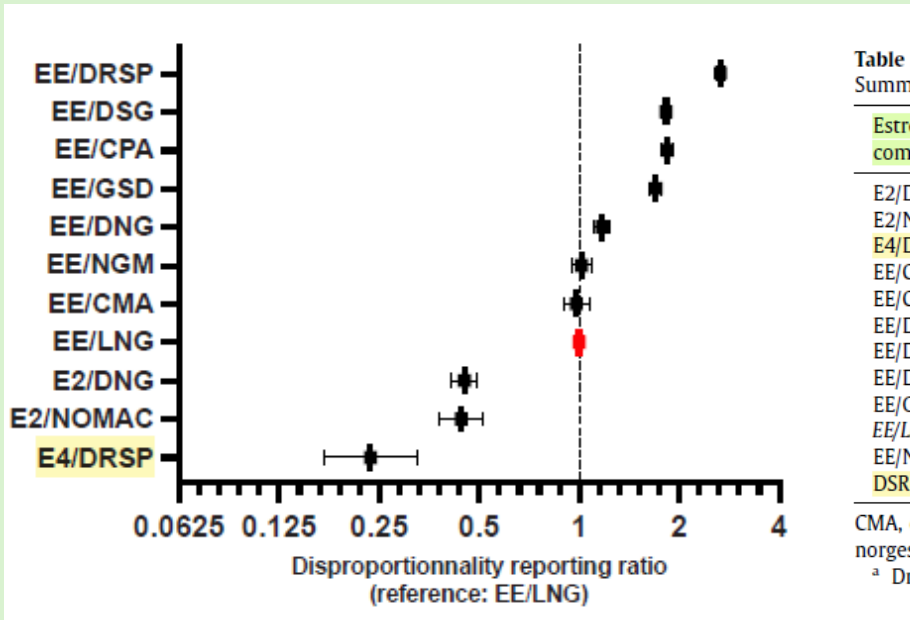


Table 2

Summary of proportionality reporting rate estimates and significance of all COC compared to the therapeutic class and compared to the gold standard EE-LNG

Estrogen/progestin combination]	Proportionality reporting rate [95% CI] vs the therapeutic class	p-value	Proportionality reporting rate [95% CI] vs the gold standard EE-LNG	p-value
E2/DNG	0.23 [0.21–0.25]	< 0.001	0.45 [0.41–0.49]	< 0.001
E2/NOMAC	0.23 [0.19–0.26]	< 0.001	0.44 [0.38–0.51]	< 0.001
E4/DRSP	0.12 [0.09–0.17]	< 0.001	0.24 [0.17–0.33]	< 0.001
EE/CMA	0.50 [0.46–0.54]	< 0.001	0.98 [0.90–1.07]	0.65
EE/CPA	0.95 [0.92–0.98]	< 0.001	1.84 [1.77–1.92]	< 0.001
EE/DNG	0.59 [0.57–0.62]	< 0.001	1.17 [1.11–1.23]	< 0.001
EE/DRSP	2.23 [2.19–2.26]	< 0.001	2.66 [2.59–2.74]	< 0.001
EE/DSG	0.94 [0.91–0.97]	< 0.001	1.83 [1.76–1.90]	< 0.001
EE/GSD	0.87 [0.84–0.90]	< 0.001	1.70 [1.63–1.78]	< 0.001
EE/LNG (gold standard)	0.47 [0.46–0.48]	< 0.001	1.00 [0.96–1.04]	-
EE/NGM	0.52 [0.49–0.55]	< 0.001	1.02 [0.95–1.09]	0.59
DSRP ^a	0.12 [0.10–0.15]	< 0.001	0.24 [0.19–0.29]	< 0.001

CMA, chlormadinone acetate; COC, combined oral contraceptive; CPA, cyproterone acetate; DNG, dienogest; DRSP, drospirenone; DSG, desogestrel; GSD, gestodene; LNG, levonorgestrel; NGM, norgestimate; NOMAC, nomegestrol acetate.

^a Drospirenone has not been included in the total of the classes as it is not a COC.

E4/DRSP è associato a un tasso di segnalazioni TEV inferiore rispetto ai COC analizzati, ed analogo a quello del progestinico da solo (DRSP 4 mg)

PASS STUDY DROVELIS – in corso

Risk Management Plan (RMP)

EU Risk Management Plan

for

Drovelis

Estetrol/Drospirenone 14.2 mg/3 mg film-coated tablets

RMP version to be assessed as part of this application:

RMP Version number:	1.0
Data lock point for this RMP:	18 November 2022
Date of final sign off:	18 / JAN / 2023
Rationale for submitting an updated RMP:	Approval of protocol of post-authorisation safety study (INAS-NEES)

- Studio multinazionale, comparativo, prospettico, di sorveglianza attiva con l'obiettivo primario di caratterizzare i rischi di TEV di E4/DRSP rispetto a EE/LNG negli utilizzatori effettivi.
- 101.000 partecipanti allo studio (starters e re-starters) saranno reclutati attraverso una rete internazionale di prescrittori di COC.
- Follow-up di 1-2 anni.
- La durata complessiva dello studio è prevista di circa 5 anni.
- Il reclutamento è iniziato il 28 giugno 2023.
- Scadenza per la raccolta dei dati: 2028

Effects of E4/DRSP on self-reported physical and emotional premenstrual and menstrual symptoms: data from the phase 3 clinical trial in Europe and Russia

Johannes Bitzer^a, Céline Bouchard^b, János Zatik^c, Steven Weyers^d, Terhi Piltonen^e, Larisa Suturina^f, Inna Apolikhina^g, Kristina Gemzell-Danielsson^h, Maud Jostⁱ, Mitchell D. Creinin^j and Jean-Michel Foidart^k

Metodi

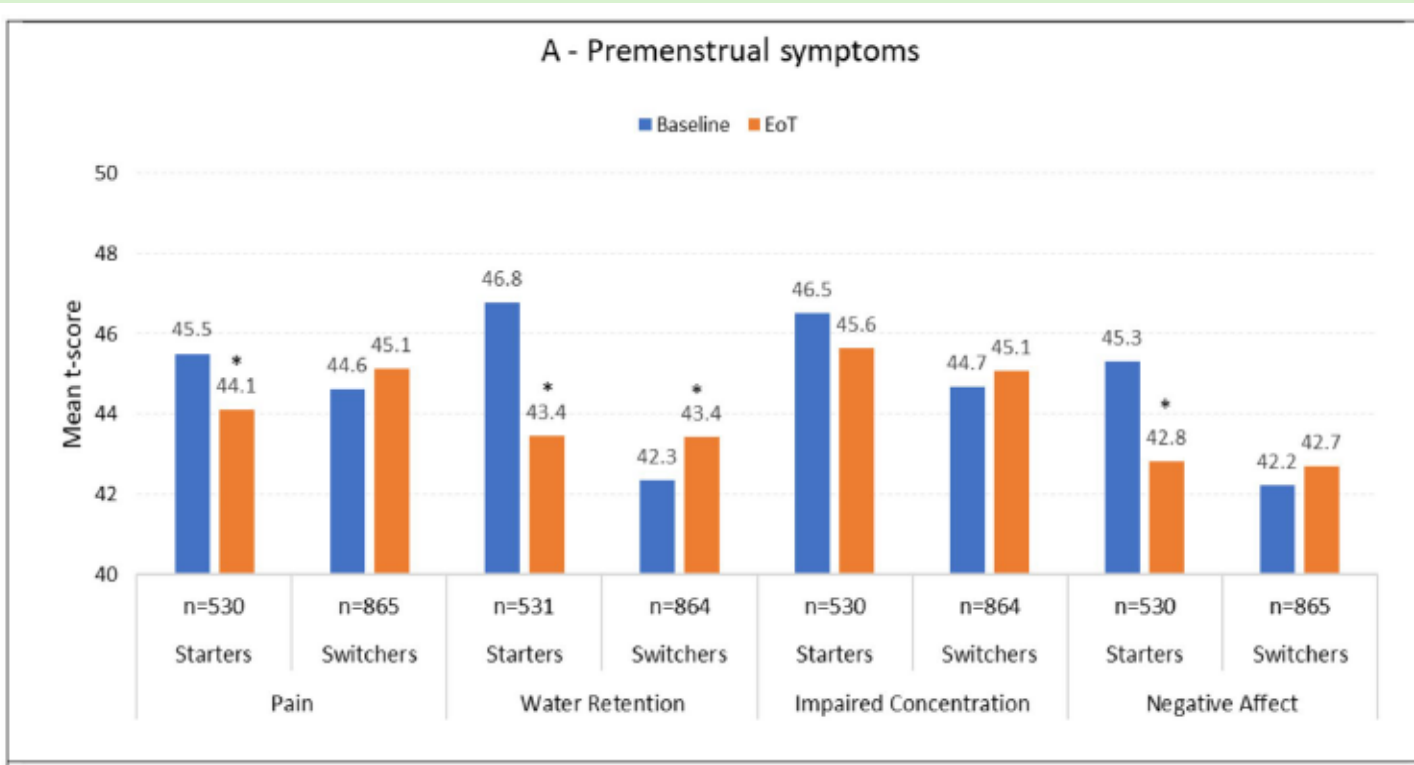
- **1.553 partecipanti**, di cui **1.398 (90%)** hanno completato sia il questionario MDQ di base sia quello alla fine del trattamento.
- **2 gruppi**:
 - **Starters (38%)**: donne che non avevano usato CO nei 3 mesi precedenti.
 - **Switchers (62%)**: donne che avevano usato un CO nei 3 mesi precedenti.
- Sono stati valutati **4 domini del MDQ**:
 - **Dolore** (crampi, mal di schiena, affaticamento)
 - **Ritenzione idrica** (gonfiore, tensione al seno)
 - **Affect negativo** (sbalzi d'umore, irritabilità)
 - **Concentrazione compromessa** (difficoltà di attenzione)

Obiettivo: valutare gli effetti della combinazione di **E4 (15 mg) e DRSP (3 mg)** sui sintomi fisici ed emotivi premenstruali e mestruali. L'analisi si è basata su dati del Menstrual Distress Questionnaire (MDQ), raccolti da donne di età compresa tra **18 e 50** anni che hanno utilizzato E4/DRSP per un massimo di **13 cicli**.

Table 1. Demographic characteristics of participants who completed the MDQ at baseline and at end of treatment in the Europe/russia phase 3 trial with E4/DRSP (N=1398).

Characteristic	n (%) or mean ± standard deviation
Age (years)	27.2 ± 6.9
18–25	700 (50.1)
26–35	511 (36.6)
36–50	187 (13.4)
BMI (kg/m ²)	23.0 ± 3.5
< 25	1,073 (76.8)
25.0 to 29.9	242 (17.3)
≥ 30	83 (5.9)
Race	
Asian	9 (0.6)
Black	3 (0.2)
Other ^a	3 (0.2)
White	1,383 (98.9)
Smoking Status	
Former Smoker	62 (4.4)
Never Smoker	1,117 (79.9)
Current Smoker	219 (15.7)
Hormonal contraceptive use	
Starters ^b	531 (38.0)
Switchers ^c	867 (62.0)
Age (years) by past contraceptive use	
Starters	27.8 ± 7.1
Switchers	26.9 ± 6.8
BMI (kg/m ²) by past contraceptive use	
Starters	23.0 ± 3.7
Switchers	23.0 ± 3.3

Risultati: Premenstrual Symptoms



* Statistically significant difference between baseline and EoT.

DRSP: drospirenone; E4: estetrol; EoT: end of treatment; MDQ: menstrual distress questionnaire

➤ Effetti nelle «Starter»

Le donne che iniziavano la terapia con E4/DRSP hanno riportato un miglioramento significativo nei sintomi premenstruali:

• Premenstrual symptoms:

- riduzione del dolore (-1.4)
- ritenzione idrica (-3.3)
- affect negativo (-2.5)

- Il miglioramento è stato più evidente nelle partecipanti con sintomi più gravi al basale.

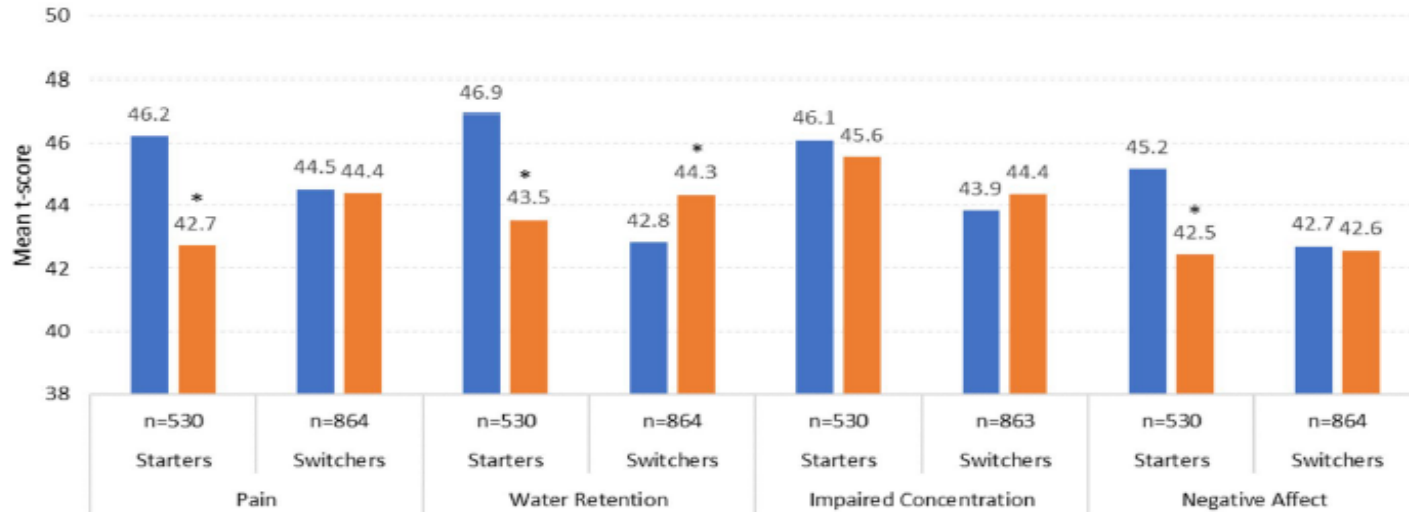
➤ Effetti nelle "Switchers"

- I cambiamenti nei sintomi sono stati minimi rispetto al basale

Risultati: Menstrual Symptoms

B - Menstrual symptoms

■ Baseline ■ EoT



* Statistically significant difference between baseline and EoT.

DRSP: drospirenone; E4: estetrol; EoT: end of treatment; MDQ: menstrual distress questionnaire

➤ Effetti nelle "Starters"

Le donne che iniziavano la terapia con E4/DRSP hanno riportato un miglioramento significativo nei sintomi mestruali:

- **Menstrual symptoms:**

- riduzione del dolore (-3.5)
- ritenzione idrica (-3.4)
- affect negativo (-2.7)

- Il miglioramento è stato più evidente nelle partecipanti con sintomi più gravi al basale.

➤ Effetti nelle "Switchers"

- I cambiamenti nei sintomi sono stati minimi rispetto al basale.

Oltre il 40% delle partecipanti ha riportato miglioramenti in sintomi come:

- crampi
- mal di schiena
- affaticamento
- tensione mammaria
- gonfiore
- sbalzi d'umore e irritabilità

• **E4/DRSP è efficace nel ridurre i sintomi premenstruali e mestruali nelle donne che iniziano per la prima volta un contraccettivo ormonale.**

• Le switchers non hanno mostrato miglioramenti significativi, suggerendo che **i benefici di E4/DRSP potrebbero essere più evidenti in chi non ha mai usato un contraccettivo ormonale o ha sintomi più marcati al basale.**

• Lo studio conferma che **E4/DRSP è una valida opzione contraccettiva per le donne con sintomi mestruali fastidiosi, migliorando qualità della vita e benessere psicofisico.**

Correlation of sexual desire with sexual hormone binding globulin and free androgen index in women using combined contraceptives

Salvatore Caruso ¹, Giuseppe Caruso ², Marco Iraci Sareri ², Federica Di Guardo ², Giosuè Giordano Incognito ², Marco Palumbo ²

Effetti dei contraccettivi contenenti EE, E2, E2V o E4 sulle SHBG sieriche sul testosterone libero e sul free androgen index

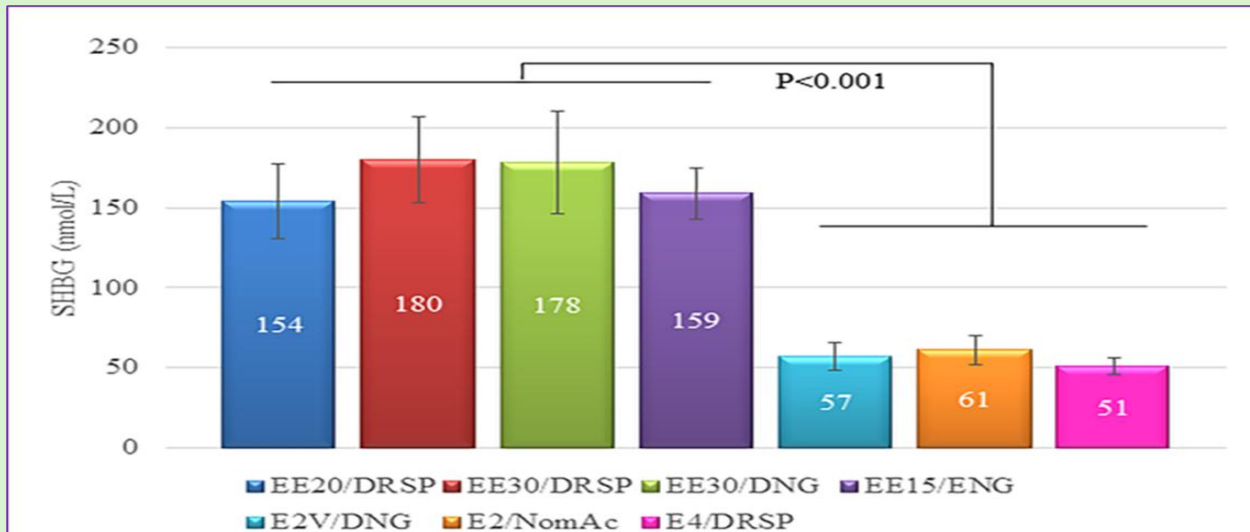


Figure 1. Effects of seven hormonal contraceptives (20µg EE/3mg DRSP, 30µg EE/3mg DRSP, 30µg EE/2mg DNG, 15µg EE/120µg ENG, E2V/DNG, 1.5mg 17β-E2/2.5mg NomAc, 14.2mg E4/3mg DRSP) on serum concentration of sexual hormone binding globulin (SHBG). The number inside each column refers the average of SHBG.

Scopo del lavoro: Correlare il livello di desiderio sessuale con SHBG e FAI in donne trattate con COC contenenti EE, E2V, E2 e E4
Metodi: 367 donne (età tra 18 e 46 anni). Dosaggio SHBG, TT, calcolo FAI
Somministrazione di questionari: The Female Sexual Function Index (FSFI) e The Female Sexual Distress Scale (FSDS) per valutare la funzione sessuale ed emotiva.

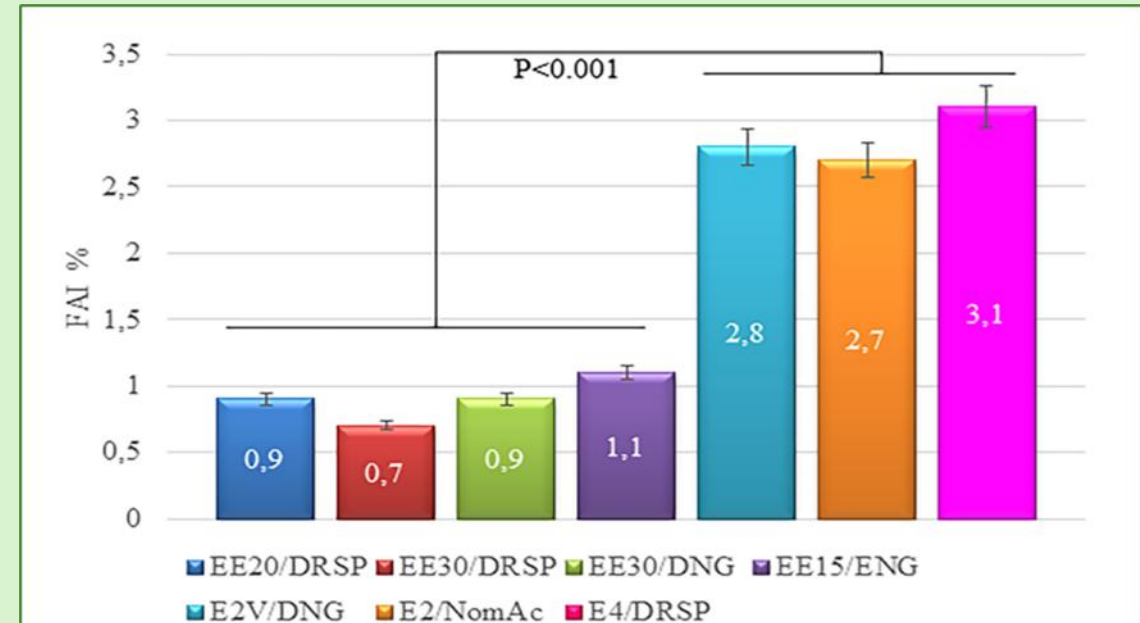


Figure 2. Effects of seven hormonal contraceptives (20µg EE/3mg DRSP, 30µg EE/3mg DRSP, 30µg EE/2mg DNG, 15µg EE/120µg ENG, E2V/DNG, 1.5mg 17β-E2/2.5mg NomAc, 14.2mg E4/3mg DRSP) on free androgen index (FAI) percentages. The number inside each column refers the average of FAI.

Correlation of sexual desire with sexual hormone binding globulin and free androgen index in women using combined contraceptives

Salvatore Caruso, Giuseppe Caruso, Marco Iraci Sareri, Federica Di Guardo, Giosuè Giordano Incognito & Marco Palumbo

L'associazione di Estetrolo con un progestinico antiandrogeno, il drospirenone può ridurre gli effetti antiandrogeni dei CHC e di conseguenza impattare meno sulla libido delle utilizzatrici.

Female sexual function index (FSFI) and Female sexual distress scale (FSDS) durante l'assunzione dei 7 COC (score del desiderio)



Table 3. Female sexual function index (FSFI) and Female sexual distress scale (FSDS) scores in women during seven hormonal contraceptives intake.

FSFI items	EE 20µg DRSP 3 mg n. 45	EE 30µg DRSP 3 mg n. 52	EE 30µg DNG 2 mg n. 39	EE 15µg ENG 120 µg n. 52	E2V DNG n. 63	17β-E2 1.5mg Nomac 2.5 mg n. 67	E4 14.2 mg DRSP 3 mg n. 49
Desire	3.1 ± 1.2	3.4 ± 1.7	3.3 ± 1.5	4 ± 1.1	5.1 ± 1.7	5.2 ± 1.3	5.4 ± 1.4
Arousal	3.5 ± 1.3	3.5 ± 1.4	3.4 ± 1.3	4.1 ± 1.5	4.5 ± 1.1	4.6 ± 1.1	4.8 ± 1.3
Lubrication	4.2 ± 1.7	3.5 ± 1.5	3.6 ± 1.7	4.9 ± 1.4	4.9 ± 1.5	5.2 ± 1.2	5.3 ± 1.2
Orgasm	4.1 ± 1.3	2.9 ± 1.6	3.1 ± 2.2	4.4 ± 1.3	4.7 ± 1.4	4.8 ± 1.1	5.1 ± 1.5
Satisfaction	3.3 ± 1.2	3.2 ± 1.4	3.1 ± 1.3	4.8 ± 1.2	4.9 ± 1.3	4.9 ± 1.2	5.4 ± 1.4
Dyspareunia	4.4 ± 1.5	3.3 ± 1.7	3.2 ± 1.7	5 ± 1.5	5.3 ± 1.8	5.5 ± 1.2	5.5 ± 1.7
FSFI score	22.6 ± 1.8	19.8 ± 2.7	19.7 ± 2.3	27.2 ± 1.5	29.4 ± 1.9	30.2 ± 1.6	31.5 ± 1.5
FSDS score	16.1 ± 1.5	17.1 ± 1.3	17.6 ± 1.2	11.5 ± 1.6	10.1 ± 1.5	9.3 ± 1.4	10.4 ± 1.1

Notes. EE: Ethinylestradiol; E2V: Oestradiol Valerate; E2: Oestradiol; E4: Estetrolo; DRSP: Drospirenone; DNG: Dienogest; ENG: Etonogestrel; NomAC: Nomegestrolo Acetate.

Values are expressed as means ± SD.

FSFI e FSDS hanno mostrato una correlazione negativa con I valori di SHBG ed una correlazione positive con FAI ($p \leq 0.0001$).

Conclusioni E4 15 mg e DRSP 3 mg

- **I singoli componenti di tale combinazione mostrano di per sé caratteristiche peculiari che configurano un'interessante sinergia nell'utilizzo combinato**
- **Elevata efficacia contraccettiva**
- **Neutralità metabolica**
- **Non inibisce gli enzimi del citocromo P450 (minor rischio di interazioni farmacologiche rispetto a EE e E2)**
- **Neutralità emostatica**
- **Impatto limitato su SHBG**
- **Controllo del ciclo accettabile (2,5% incidenza di sospensione a causa di sanguinamenti)**
- **Limitate variazioni di peso corporeo (0,5% incidenza di discontinuazione correlata a incremento ponderale)**
- **Impatto positivo sulla funzione sessuale**
- **Buona tollerabilità ed accettabilità dimostrata in tutte le fasce d'età**

Grazie per l'attenzione