

Is fezolinetant een alternatief voor hormonale therapie tijdens de menopauze

Kernboodschap

De SKYLIGHT 1 studie is een industrie gesponsorde studie die de veiligheid en werkzaamheid van fezolinetant, een nieuw niet-hormonaal middel dat de neurokinine 3-receptor blokkeert ter hoogte van de hypothalamus, bij de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (opvliegers) bij 522 vrouwen in de menopauze onderzocht. De resultaten tonen aan dat fezolinetant significant de frequentie en ernst van opvliegers vermindert in vergelijking met placebo na 12 weken. Bijwerkingen van behandeling met fezolinetant waren onder andere hoofdpijn, buikpijn, diarree en reversibele stijging van leverenzymen, met slechts zelden ernstige bijwerkingen¹⁻³.

De veiligheid moet nog verder worden opgevolgd, omdat dit slechts bij een klein aantal patiënten en voor een vrij korte termijn is onderzocht. Direct vergelijkend onderzoek met hormonale substitutietherapie (HST) ontbreekt.

Waarom is deze studie belangrijk?

Vasomotorische symptomen (ook gekend als flushes/opvliegers) zijn één van de hoofdsymptomen van de menopauze. De prevalentie van matig tot ernstige opvliegers was 24% bij vrouwen tussen 50 en 54 jaar in de Women's Health Initiative Studie⁵. Andere studies suggereren dat tijdens de perimenopauze de prevalentie van vasomotorische symptomen kan oplopen tot 80%².

Dagelijkse last van opvliegers kan negatieve effecten hebben op de levenskwaliteit en tot slaapstoornissen, vermoeidheid, angst en depressie leiden².

Hoewel hormoontherapie met oestrogenen een bewezen effectieve behandeling is, kan deze onder andere omwille van contra-indicaties niet bij iedereen worden gestart (zie 6.3. Menopauze). In een wereldwijde enquête uit 2021 bleek dat veel vrouwen (9% in de Verenigde Staten, 12% in Europa en 8% in Japan) omwille van contra-indicaties niet in aanmerking komen voor hormoontherapie. Daarnaast vermijden veel vrouwen hormoontherapie op basis van persoonlijke keuze (54% in de Verenigde Staten, 56% in Europa en 79% in Japan)⁶.

Er blijft dan ook een behoefte aan niet-hormonale alternatieven voor vrouwen die hun opvliegers willen aanpakken.

Fezolinetant is een selectieve neurokinine 3-receptor (NK3R)-antagonist die inwerkt op het thermoregulatiecentrum in de hypothalamus.



Tijdens de menopauze veroorzaken schommelende oestrogeenconcentraties verstoringen in neurokinine-3-gemedieerde processen in de hypothalamus. Deze verstoringen resulteren in een disbalans in het thermoregulatiecentrum, wat leidt tot opvliegers, transpiratie en koude rillingen. Fezolinetant blokkeert de binding van bepaalde neurokininen, waardoor de verstoring van het thermoregulatiecentrum in de hypothalamus wordt verminderd.

In dit artikel wordt de SKYLIGHT 1 studie besproken waarvan de resultaten in de Lancet gepubliceerd werden².

Opzet van de studie

De SKYLIGHT 1-studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie die de werkzaamheid van fezolinetant 30 mg per dag of 45 mg per dag versus placebo onderzocht gedurende 12 weken. De studie werd uitgevoerd bij vrouwen tussen 40 en 65 jaar die dagelijks gemiddeld zeven of meer matige tot ernstige opvliegers hadden, dus bij vrouwen met behoorlijk veel klachten.

Alle vrouwen hadden vóór inclusie ten minste 12 maanden spontane amenorroe of amenorroe gedurende ten minste 6 maanden met een FSH > 40 IU/L, ofwel bilaterale oöfrectomie.

Het primaire samengestelde eindpunt van de studie was de werkzaamheid van fezolinetant versus placebo wat betreft de **frequentie én ernst** van matige tot ernstige vasomotorische symptomen na 4 en 12 weken. Belangrijke secundaire eindpunten waren evaluatie van de slaapkwaliteit, kwaliteit van leven en veiligheid. Deze eindpunten werden gemeten met behulp van elektronische dagboeken. Er was ook een extensiestudie van 40 weken voor evaluatie van de veiligheid, waarbij 152 deelnemers die initieel onder placebo stonden geblindeerd werden toegewezen aan een behandelgroep met fezolinetant (30 of 45 mg). De extensiestudie was dus niet placebogecontroleerd maar wel geblindeerd.

Resultaten in het kort

Tussen juli 2019 en augustus 2021 werden 522 vrouwen opgenomen in de studie (175 in de placebogroep, 173 in de fezolinetant 30 mg groep en 174 in de fezolinetant 45 mg groep).

- In de groep die **fezolinetant 30 mg** kreeg, daalde de gemiddelde **frequentie van matige tot ernstige vasomotorische symptomen** van 10,7 events naar 5,4 events per dag (-48%) op week 4 en naar 3,8 events per dag (-56%) op week 12. In de **fezolinetant 45 mg** groep was er een vergelijkbare afname, met een vermindering van 10,4 events naar 5,2 events per dag (-51%) op week 4 en naar 4,1 events per dag (-61%) op week 12. De placebogroep vertoonde een vermindering van symptomen van 10,5 events naar 7,3 events per dag (-30%) op week 4 en naar 6,9 events per dag (-35%) op week 12.
- Fezolinetant verminderde significant **de ernst van vasomotorische symptomen** ($p=0,002$ voor fezolinetant 30 mg en $p=0,007$ voor fezolinetant 45 mg) op week 12.
- De verbetering in frequentie en ernst van matige tot ernstige vasomotorische symptomen werd al na 1 week behandeling waargenomen ($p < 0,001$ voor frequentie en $p = 0,006$ voor ernst voor beide doses fezolinetant versus placebo) en werd aangehouden gedurende de behandelperiode van 12 weken.
- **Ongewenste effecten** werden gemeld door 37 % van de vrouwen in de fezolinetant 30 mg groep, 43 % in de fezolinetant 45 mg groep en 45 % in de placebogroep. Hoofdpijn was de meest voorkomende klacht (incidentie van 5 tot 7 %).
Ernstige ongewenste effecten waren zeldzaam (4 gevallen op ongeveer 350 vrouwen behandeld met fezolinetant) en divers (Zie meer info).



De 5 geregistreerde ernstige ongewenste effecten:

- Gestoorde leverfunctietesten (n=2) in de fezolinetant 30 mg groep;
- Paresthesie (n=1) in de fezolinetant 45 mg groep;
- Varices (n=1) in de fezolinetant 45 mg groep;
- Cholelithiase (n=1) in de placebo groep

- **Leverenzymverhogingen** werden waargenomen bij sommige deelnemers (zowel bij de placebo-als de behandelingsgroep), maar waren over het algemeen asymptomatisch en verdwenen tijdens of na de behandeling. Bij 2 vrouwen gaf de stijging van de leverenzymen aanleiding tot het definitief stopzetten van de medicatie.
- In een extensiestudie van 40 weken behielden de vrouwen hun behandeling en werd de placebogroep gesplitst en geblindeerd willekeurig toegewezen aan fezolinetant 30 mg of fezolinetant 45 mg. De globale werkzaamheid van fezolinetant bleef behouden tijdens deze periode. Aangezien deze extensiestudie niet meer placebo-gecontroleerd was heeft ze dus minder bewijskracht.
- Betreffende de resultaten over de veiligheid van de behandeling, hadden 63% in de placebo naar fezolinetant 30 mg groep, 49% in de placebo naar fezolinetant 45 mg groep, 62% in de fezolinetant 30 mg groep en 66% in de fezolinetant 45 mg groep ten minste één ongewenst effect, waarvan in totaal 20 ernstige ongewenste effecten (incidentie van 4%).

Commentaar van het BCFI

- In deze dubbelblinde studie gaf behandeling met zowel fezolinetant 30 mg als 45 mg een **significante afname in de frequentie én de ernst van vasomotorische symptomen** na een periode van **12 weken**, in vergelijking met placebo. De relatieve vermindering in frequentie van vasomotorische symptomen varieerde van 56 tot 61% in de behandelgroep in vergelijking met 30 tot 35% bij placebo. Voor fezolinetant 30 mg heeft 1 vrouw extra winst bij behandeling van 5 vrouwen gedurende 12 weken (Number needed to treat, NNT=5). Voor fezolinetant 45 mg bedraagt de NNT=4 bij 12 weken

behandeling. De verbetering in symptomen was al in de eerste behandelweek merkbaar en bleef consistent gedurende de volledige behandelperiode.

Na deze Lancetpublicatie verscheen de SKYLIGHT 2 studie, ook een dubbelblinde placebogecontroleerde studie. De SKYLIGHT 2 studie onderzocht ook de effectiviteit en veiligheid van fezolinetant 30 mg en 45 mg. Na 4 weken verminderde de frequentie van symptomen met 51,6% bij 30 mg en 55,2% bij 45 mg, vergeleken met 33,6% voor placebo. Na 12 weken was de vermindering 58,6% bij 30 mg en 64,3% bij 45 mg, vergeleken met 45,4% voor placebo. De NNT na 12 weken behandeling bedraagt 8 voor 30 mg fezolinetant, en bedraagt 6 voor 45 mg fezolinetant⁷.

- Als bedenking geldt dat de absolute vermindering van het aantal symptomen in vergelijking met placebo eerder beperkt is. In de fezolinetant 45 mg groep van de SKYLIGHT 1 studie vermindert het aantal vasomotorische symptomen met slechts 2 tot 2,7 opvliegers per dag, na respectievelijk 4 en 12 weken. De vraag is of dit beperkt verschil klinisch relevant is voor patiënten.
- De ervaring rond het (langdurige) veiligheidsprofiel van fezolinetant is nog heel beperkt en moet verder onderzocht worden:
 - In deze 12 weken durende placebogecontroleerde fase 3 studie waren er weinig meldingen van ernstig ongewenste effecten (5/222), vergelijkbaar met de placebogroep. Een aandachtspunt was de mogelijke toename van leverenzymen tijdens de behandeling. In de SKP wordt geadviseerd om bij vrouwen met een vermoedelijke of bekende leveraandoening de leverfunctie gedurende de behandeling te monitoren. In het artikel van The Medical Letter wordt geadviseerd om de leverfunctie te beoordelen bij de aanvang van de behandeling én 3, 6 en 9 maanden na de aanvang van de behandeling. Het geneesmiddel mag niet worden gestart als de ALT of AST spiegel meer dan 2 maal hoger is dan de normale bovengrens en/of als de bilirubine spiegel verhoogd is¹. In de studie waren er slechts 2 casussen waarbij de stijging van de leverenzymen aanleiding gaf tot het definitief stopzetten van de medicatie. In de meeste gevallen was de stijging van leverenzymen beperkt en reversibel na het stopzetten van de behandeling.
 - In de SKYLIGHT 4 studie een open label studie, die over een periode van 52 weken liep met 1830 deelnemers, vertoonden de fezolinetantgroepen gelijkaardige percentages aan behandeling-gerelateerde ongewenste effecten in vergelijking met placebogroep (64,1% in de placebogroep, 67,9% in de fezolinetant 30 mg-groep en 63,9% in de fezolinetant 45 mg-groep)⁸. Deze cijfers zijn vergelijkbaar met de cijfers van de extensie studie van de SKYLIGHT 1 studie.
 - In de SKYLIGHT studies werd een lichte toename van neoplasma's waargenomen vergeleken met placebo, vooral van goedaardige, kwaadaardige en niet-gespecificeerde neoplasma's, waaronder cysten en poliepen. De incidentie was laag, maar het veiligheidsprofiel moet verder worden onderzocht. Beoordelingen van de FDA en EMA vonden geen direct verband tussen fezolinetant en het ontstaan van kanker.
 - Zoals alle nieuwe geneesmiddelen kreeg fezolinetant een "black triangle" aanduiding, wat aangeeft dat verdere veiligheidsmonitoring nodig is. Het is dus belangrijk om bij vermoeden van ongewenste effecten ten gevolge van behandeling met fezolinetant deze te melden via het online formulier op de website van het FAGG.
 - In verband met de veiligheid na 52 weken hebben we geen gegevens beschikbaar om hier een uitspraak over te doen.
 - Fezolinetant is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3). Er zijn dus geneesmiddelinteracties mogelijk met CYP1A2-inhibitoren en -inductoren.
- Er zijn momenteel geen vergelijkende studies tussen fezolinetant en hormoonsubstitutiebehandeling, waardoor een directe vergelijking van hun werkzaamheid niet mogelijk is.
- De aanbevolen dosering (SKP) is eenmaal daags 45 mg fezolinetant.
- Er moet ook rekening gehouden worden met de kostprijs. De behandeling met fezolinetant kost 64,51 euro per maand.
- Rekening houdend met de beperkte gegevens lijkt fezolinetant voorlopig een werkzaam alternatief voor hormonale substitutie bij vrouwen die veel klachten hebben maar het veiligheidsprofiel moet gezien de signalen nauwlettend opgevolgd worden en voorzorgsmaatregelen moeten gerespecteerd worden.

Bronnen

¹ Fezolinetant (Veoza) for menopausal vasomotor symptoms. Med Lett Drugs Ther. 2023;65(1679):97-99.

doi:10.58347/tml.2023.1679a

2 Lederman S, Ottery FD, Cano A, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023;401(10382):1091-1102. doi:10.1016/S0140-6736(23)00085-5

3 Prague JK. Neurokinin 3 receptor antagonists for menopausal vasomotor symptoms. *Lancet*. 2023;401(10382):1055-1058. doi:10.1016/S0140-6736(23)00353-7

4 Douxfils J, Beaudart C, Dogné JM. Risk of neoplasm with the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant. *Lancet*. 2023;402(10413):1623-1625. doi:10.1016/S0140-6736(23)01634-3

5 BMJ Best Practice > Menopause > Epidemiology. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/194/epidemiology> (Laatst geraadpleegd op 09/01/2024).

6 Nappi RE, Kroll R, Siddiqui E, et al. Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden. *Menopause* 2021; 28: 875–82.

7 Johnson KA, Martin N, Nappi RE, et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(8):1981-1997. doi:10.1210/clinem/dgad058

8 Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, et al. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2023;141(4):737-747. doi:10.1097/AOG.0000000000005114

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.