

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der AkdÄ zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder neu zugelassenen Indikationen bei **Markteinführung** und zu Arzneimitteln nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den G-BA (§ 35a Absatz 1 SGB V). Ziel ist es, Ärztinnen und Ärzten zeitnah unabhängige und transparente Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen. Weitere Informationen dazu: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/na>.

Fezolinetant (Veoza®) ▼¹ – Markteinführung

Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Fezolinetant ist zugelassen zur Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind. Die Zulassung wurde nur für die Dosierung von 45 mg beantragt.

Die Thermoregulation im Hypothalamus wird durch das Hormon Östrogen und das Neuropeptid Neurokinin B (NKB) beeinflusst. Fezolinetant hemmt selektiv die Aktivierung des Neurokinin-3(NK3)-Rezeptors durch NKB. Hierdurch soll einem Ungleichgewicht zwischen Östrogen und NKB in der Menopause entgegengewirkt und vasomotorische Beschwerden wie Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche gelindert werden.

Markteinführung

Fezolinetant ist seit dem 01.02.2024 in dieser Indikation auf dem deutschen Markt.

Bewertung

Fezolinetant (Veoza®) wurde im SKYLIGHT-Studienprogramm bei postmenopausalen Frauen untersucht, die an VMS litten. Zu Studienbeginn traten durchschnittlich elf moderate bis schwere VMS pro Tag auf. Die Häufigkeit der VMS reduzierte sich unter Fezolinetant auf vier bis fünf Episoden/Tag, unter Placebo auf sieben Episoden/Tag. Der Behandlungsunterschied zu Placebo war signifikant, erscheint klinisch aber geringfügig. Auf Basis eines indirekten Vergleichs sieht die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) Hinweise auf eine schwächere Wirksamkeit von Fezolinetant im Vergleich zu einer Hormonersatztherapie (HER). Placebokontrollierte Daten zur Wirksamkeit von Fezolinetant liegen nur für zwölf Wochen vor. Die aktive Verlängerungsphase weist auf eine gleichbleibende Wirkstärke über ein Jahr hin.

Unter Fezolinetant traten häufiger Diarrhö, Bauchschmerzen, Schlafstörungen und Leberwerterhöhungen auf als unter Placebo. Die klinische Relevanz der überwiegend asymptomatischen Leberwerterhöhungen ist unklar. Insgesamt traten unter Fezolinetant mehr schwere unerwünschte Wirkungen auf als unter Placebo. Auffallend ist insbesondere die Häufung von Neoplasien (Placebo 0,21 % vs. Fezolinetant 45 mg 1,46 %), die in der Hälfte der Fälle die Haut oder Schleimhaut betrafen.

Die Zulassungsstudien untersuchten stark selektionierte Patientinnen. Beispielsweise konnten Frauen mit typischen Kontraindikationen gegen eine HER an den SKYLIGHT-Studien nicht teilnehmen, insbesondere nicht Patientinnen mit aktivem oder überstandenen Mamma- oder Endometriumkarzinom. Zudem musste beim Screening die umfassend durchgeführte gynäkologische Untersuchung unauffällig sein, inklusive einer

¹ Dieses Arzneimittel unterliegt einer **zusätzlichen Überwachung**. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Endometriumbiopsie. In dieser speziellen Patientenpopulation gab es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome unter Fezolinetant.

Frauen mit VMS und Therapiewunsch sollten über die zu erwartende geringe Wirkung von Fezolinetant und die derzeit noch beschränkten Sicherheitsdaten aufgeklärt werden. Nach Einschätzung der AkdÄ ist ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Frauen in der Perimenopause, mit bekannten Lebererkrankungen und mit östrogenabhängigen Karzinomen in der Anamnese nicht gesichert.

Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Die Zulassung von Fezolinetant basiert auf dem doppelblinden, placebokontrollierten **SKYLIGHT**-Studienprogramm. Die Teilnehmerinnen wurden 1:1:1 zu Fezolinetant 30 mg, Fezolinetant 45 mg oder Placebo randomisiert. Eine zusätzliche medikamentöse Therapie der VMS durfte nicht erfolgen, auch nicht mit rezeptfreien Arzneimitteln oder pflanzlichen Stoffen. Die Schwesternstudien SKYLIGHT 1 (1) und SKYLIGHT 2 (2) untersuchten als primäre Endpunkte die Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads der VMS bis Woche 12 (n = 1022). Anschließend erfolgte eine Verlängerungsphase bis Woche 52, in der keine Placebokontrolle erfolgte. Zusätzliche Daten zur Sicherheit von Fezolinetant liegen aus der placebokontrollierten Studie SKYLIGHT 4 über ein Jahr vor (n = 1830) (3).

Frauen konnten an den SKYLIGHT-Studien teilnehmen, wenn sie gesichert in der Postmenopause waren (definiert als Amenorrhoe ≥ 12 Monate oder Amenorrhoe für ≥ 6 Monate mit FSH > 40 IU/L (FSH: Follikel-stimulierendes Hormon) oder nach bilateraler Ovariektomie) und an moderaten bis schweren VMS litten (durchschnittlich ≥ 7 VMS pro Tag oder ≥ 50 VMS pro Woche). Als „moderat“ galten VMS, die mit Schwitzen verbunden waren, als „schwer“ waren VMS definiert, die zu einer Unterbrechung der Tätigkeit führten. Eine Studienteilnahme war nicht möglich, wenn eine maligne Erkrankung in der Vorgeschichte aufgetreten war. Zudem mussten ein unauffälliger PAP-TEST und eine unauffällige Mammographie aus den letzten neun Monaten vorliegen sowie beim Screening ein unauffälliger TVU (transvaginaler Ultraschall) und eine unauffällige Endometriumbiopsie bestehen. Weitere Ausschlusskriterien waren erhöhte Leberwerte, eine eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR ≤ 59 ml/min pro 1,73 m²) oder ein unzureichend eingestellter Blutdruck ($\geq 130/80$ mmHg). Dieses Studienprotokoll führte zum Ausschluss von nahezu zwei Dritteln der gescreenten Frauen und damit zu einer stark selektierten Patientengruppe.

Die Studienteilnehmerinnen waren durchschnittlich 54 Jahre alt und litten im Mittel seit knapp sieben Jahren an VMS. Bei Studienbeginn traten durchschnittlich elf moderate bis schwere **VMS** pro Tag auf. Unter Fezolinetant reduzierte sich bis Woche 12 die Häufigkeit der VMS auf vier bis fünf VMS/Tag, wobei Fezolinetant 45 mg eine geringfügig stärkere Wirksamkeit hatte als Fezolinetant 30 mg. Die Schwere der VMS wurde durch beide Dosierungen ähnlich beeinflusst (durchschnittliche Reduktion um $-0,6$ bis $-0,8$). Auch unter Placebo besserte sich die Symptomatik deutlich: Die Häufigkeit moderater bis schwerer VMS reduzierte sich auf sieben Episoden/Tag und die Schwere der VMS nahm um $-0,4$ bis $-0,5$ ab. Unter Fezolinetant hatten Frauen somit bei vergleichbarer Schwere der VMS durchschnittlich zwei bis drei weniger Episoden pro Tag als unter Placebo (siehe Tabellen 1 und 2). Der Behandlungsunterschied zu Placebo war statistisch signifikant, erscheint aber aus klinischer Sicht eher geringfügig. Sowohl Placebo als auch Fezolinetant hatten

Literatur

- 1 Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P 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):1091–102. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00085-5.
- 2 Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P 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):1981–97. doi: 10.1210/clinem/dgad058.
- 3 Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W et al. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2023; 141 (4):737–47. doi: 10.1097/AOG.0000000000005114.

bereits in Woche 4 nahezu ihre maximale Wirksamkeit erreicht. Die Wirksamkeit von Fezolinetant hielt in der Verlängerungsphase bis Woche 52 an.

Die **Schlafqualität** wurde in den Studien SKYLIGHT 1 und 2 mittels PROMIS SD-SF-8b als sekundärer Endpunkt erfasst. Die Gesamtpunktzahl von PROMIS SD-SF-8b reicht von 8 bis 40 Punkten, wobei höhere Punkte für eine schlechtere Schlafqualität stehen. Nur in der Studie SKYLIGHT 2 und nur in der höheren Dosierung von 45 mg zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Fezolinetant gegenüber Placebo. Der Behandlungsunterschied war dabei gering (Reduktion Gesamtscore von 27 auf 24 Punkte unter Placebo und von 26 auf 21 Punkte unter Fezolinetant 45 mg). Ein patientenrelevanter Nutzen erscheint fraglich, zumal bei einer einjährigen Behandlungsdauer Schlafstörungen als unerwünschtes Ereignis häufiger unter Fezolinetant auftraten als unter Placebo (SKYLIGHT 4, Placebo vs. Fezolinetant 30 mg vs. Fezolinetant 45 mg: 1,8 % vs. 2,0 % vs. 3,9 %).

In den Studien SKYLIGHT 1 und 2 wurden in der primären Analyse fehlende Daten – beispielsweise aufgrund eines Studienabbruchs – nicht ersetzt. Dies betraf knapp 20 % der Teilnehmerinnen (Baseline-Daten bei 1022 Patientinnen, Studiendaten in Woche 12 bei 834 Patientinnen). Dieses Vorgehen kann zu einer Verzerrung der Studienergebnisse führen, wenn Daten nicht zufällig fehlen, sondern ihr Fehlen durch die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Studienmedikation beeinflusst wird. Laut EMA wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um eine solche Verzerrung auszuschließen, diese Sensitivitätsanalysen wurden jedoch nicht publiziert. Auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse erscheint es möglich, dass die Wirksamkeit von Fezolinetant in der primären Analyse über- oder unterschätzt wird.

Tabelle 1: Reduktion der Häufigkeit von VMS unter Fezolinetant in den Studien SKYLIGHT 1 und 2

Häufigkeit moderater bis schwerer VMS/Tag	SKYLIGHT 1			SKYLIGHT 2		
	Placebo	Fezolinetant 30 mg	Fezolinetant 45 mg	Placebo	Fezolinetant 30 mg	Fezolinetant 45 mg
Anzahl Patientinnen <i>Baseline</i>	n = 175	n = 173	n = 174	n = 167	n = 166	n = 167
Häufigkeit VMS/Tag (MW) <i>Baseline</i>	10,5	10,7	10,4	11,6	11,2	11,8
Anzahl Patientinnen <i>in Woche 12</i>	n = 139	n = 131	n = 146	n = 140	n = 133	n = 145
Häufigkeit VMS/Tag (MW) <i>in Woche 12</i>	6,9	4,5	4,1	6,7	4,8	4,5
Veränderung der täglichen Häufigkeit von Baseline zu Woche 12 (MW)	-3,7	-6,4	-6,4	-4,6	-6,4	-7,4 %
Behandlungsunterschied vs. Placebo (95 % CI)		-2,4 (-3,3; -1,5) p = 0,012	-2,6 (-3,4; -1,7) p = 0,007		-1,9 (-2,9; -0,8) p = 0,049	-2,5 (-3,6; -1,5) p < 0,001

CI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; VMS: vasomotorische Symptome.

Tabelle 2: Reduktion der Schwere von VMS unter Fezolinetant in den Studien SKYLIGHT 1 und 2

Schwere* der VMS	SKYLIGHT 1			SKYLIGHT 2		
	Placebo	Fezolinetant 30 mg	Fezolinetant 45 mg	Placebo	Fezolinetant 30 mg	Fezolinetant 45 mg
Anzahl Patientinnen Baseline	n = 175	n = 173	n = 174	n = 167	n = 166	n = 167
Schwere* der VMS (MW) Baseline	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4
Anzahl Patientinnen in Woche 12	n = 139	n = 131	n = 146	n = 140	n = 133	n = 145
Schwere* der VMS (MW) in Woche 12	2,1	1,8	1,8	2,0	2,0	1,7
VVeränderung der Schwere von Baseline zu Woche 12 (MW)	-0,4	-0,6	-0,6	-0,5	-0,6	-0,7
Behandlungsunterschied vs. Placebo (95 % CI)		-0,2 (-0,4; -0,1) p = 0,012	-0,2 (-0,4; -0,1) p = 0,007		-0,2 (-0,3; 0,0) p = 0,049	-0,3 (-0,5; -0,1) p < 0,001

CI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; VMS: vasomotorische Symptome.
* [Anzahl milder VMS x 1 + Anzahl moderater VMS x 2 + Anzahl schwerer VMS x 3] / Anzahl aller VMS

Ausgewählte Nebenwirkungen

In SKYLIGHT 4 traten unter Fezolinetant 45 mg häufiger Diarrhöen (3,9 % vs. 2,6 %), Bauchschmerzen (2,6 % vs. 0,8 %) und Schlaflosigkeit (3,9 % vs. 1,8 %) auf als unter Placebo. Außerdem wurden häufiger Transaminasen-Erhöhungen festgestellt (Placebo vs. Fezolinetant 45 mg, SKYLIGHT 1/2: 1,5 % vs. 2,9 %, SKYLIGHT 4: 4,9 % vs. 5,3 %). Es gibt aktuell keine Hinweise darauf, dass nach einjähriger Anwendung von Fezolinetant das Risiko für Hyperplasien oder Malignome des Endometriums erhöht ist. Allerdings traten Neoplasien insgesamt häufiger unter Fezolinetant auf als unter Placebo. In einer Metaanalyse der Studien SKYLIGHT 1, 2 und 4 bestand ein dosisabhängig erhöhtes Risiko für Neoplasien (Placebo 0,21 %, Fezolinetant 30 mg 0,64 %, Fezolinetant 45 mg 1,46 %), das in der höheren Dosierung von 45 mg Signifikanz erreichte (Odds Ratio 4,25; 95 % Konfidenzintervall 1,67–10,80; p = 0,002). Die Hälfte der aufgetretenen Neoplasien betraf die Haut oder Schleimhaut (4).

4 Douxfils J, Beaudart C, Dogné J-M. Risk of neoplasm with the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant. *Lancet* 2023; 402(10413):1623–5. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01634-3.

Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Fezolinetant wurde nur bei Frauen untersucht, die gesichert in der Postmenopause waren. Die Wirksamkeit von Fezolinetant bei schwankenden Östrogenspiegeln in der **Perimenopause** ist unklar. Zudem haben Tierstudien eine fötale Toxizität gezeigt, sodass Fezolinetant nur dann eingesetzt werden sollte, wenn eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen ist. Nach Einschätzung der AkdÄ ist ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Fezolinetant in der Perimenopause aktuell nicht belegt.
- Für Frauen mit Kontraindikationen gegen eine HER aufgrund **östrogenabhängiger Karzinome** liegen keine Studiendaten zu Fezolinetant vor, da diese Patientengruppe von einer Teilnahme am SKYLIGHT-Studienprogramm ausgeschlossen war. Die Verträglichkeit von Fezolinetant in dieser Patientengruppe ist deshalb unklar, insbesondere

hinsichtlich des Malignomrisikos. Bei aktiven östrogenabhängigen Karzinomen wird Fezolinetant von der Fachinformation nicht empfohlen (5). Aus Sicht der AkdÄ ist Fezolinetant auch bei vorangegangenen östrogenabhängigen Karzinomen nur in Ausnahmefällen indiziert.

- Thrombembolische Erkrankungen waren kein explizites Ausschlusskriterium der SKYLIGHT-Studien, allerdings war die Teilnahme bei **kardiovaskulären Erkrankungen** nicht möglich, wenn diese nach Einschätzung des Studienarztes die Interpretation der Studie beeinträchtigen könnten. Es ist nicht bekannt, wie viele Frauen mit kardiovaskulären Erkrankungen an den SKYLIGHT-Studien teilnahmen. Das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil von Fezolinetant bei kardiovaskulär vorerkrankten Patientinnen lässt sich auf Basis der vorliegenden Studien nicht beurteilen.
- Transaminasenerhöhungen waren unter Fezolinetant häufiger als unter Placebo (siehe oben). Die Auswirkungen einer mehrjährigen Therapie auf die **Leberfunktion** sind aktuell unklar. Eine Teilnahme an den SKYLIGHT-Studien war nur bei unauffälligen oder geringfügig erhöhten Transaminasen (bis 1,5 ULN) möglich. Bei bekannter Lebererkrankung sollten die Leberwerte während der Behandlung kontrolliert werden und die Indikation besonders kritisch geprüft werden.

5 Astellas Pharma GmbH. Fachinformation "Veoza™ 45 mg Filmtabletten". Stand: Februar; 2024.

Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr ^{2,3}
45 mg Filmtabletten	1 x 45 mg	964,26 €

Stand Lauer-Tabax: 01.04.2024.

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import;

³ein Erstattungsbetrag nach §130b SGB V lag zum Zeitpunkt der Kostenberechnung noch nicht vor.

Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der **G-BA** entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der **AkdÄ-Website** veröffentlicht.

Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) **Veoza®**, erschienen am 20. Dezember 2023. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Dieser Artikel wurde am 10. April 2024 vorab online veröffentlicht.