

# Veozza (fezolinetant)



## Præparatanmeldelse

### IRF's samlede vurdering

IRF vurderer, at hormonterapi med østrogen eller østrogen i kombination med gestagen til stadighed udgør førstevalgsbehandling af vasomotoriske symptomer (VMS), også omtalt hede-svedeture associeret med klimakteriet. Veozza (fezolinetant), som er det første ikke-hormonelle lægemiddelalternativ, kan overvejes til patienter med moderat til svære VMS associeret med klimakteriet, hvor livsstilsintervention er afprøvet i 3 måneder, og hvor hormonal behandling er kontraindiceret. Der er begrænset erfaring med Veozza og prisen er høj, sammenlignet med hormonelle alternativer, hvorfor Veozza ikke er førstevalget.

Veozza nedbringer kun hyppigheden af VMS med ca. 3 episoder i døgnet (95% CI: 1,84-3,41) sammenlignet med placebo. Der er ikke lavet direkte sammenligninger med Veozza og den nuværende standardbehandling af klimakterielle gener. IRF vurderer på baggrund af en indirekte sammenligning at Veozza ikke er mere effektiv end hormonbehandling.

De kliniske studier af lægemidlet indeholder ingen kvinder med tidligere brystcancer eller andre østrogenafhængige maligniteter. Den manglende viden er u hensigtsmæssig, da disse kvinder ville udgøre åbenlyse kandidater til behandling. Beslutningen om at behandle disse kvinder med Veozza skal derfor baseres på en grundig overvejelse af fordele og risici for den enkelte patient.

## Baggrund

### Godkendt indikation

Veozza (fezolinetant) er godkendt til behandling af moderat til svære VMS associeret med klimakteriet [1].

### Virkningsmekanisme

Fezolinetant er en ikke-hormonel selektiv neurokinin 3 (NK3)-receptorantagonist.

Det formodes, at det er de naturlige udsving i koncentrationen af østrogen, der opstår i forbindelse med klimakteriet, der yder en effekt på neurokinin B (NKB)-neuroner i hypothalamus, som derved medvirker til udviklingen af VMS.

Fezolinetant blokerer NKB-binding på kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy)-neuronet, hvilket menes at genskabe balancen i KNDy-neuronet, der regulerer det termoregulatoriske center i hypothalamus. Denne genskabte balance medfører en reduktion i hyppigheden af VMS.

## Effekt af Veozza og behandlingsalternativer

Effekten af Veozza er undersøgt i to separate 12 ugers, randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblindede fase 3-studier med identisk design, efterfulgt af en 40 ugers forlænget behandlingsperiode [2,3] samt to separate 12 ugers, randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblindede fase 2-studier [4,5]. De fire studier er opgjort i et systematisk review [6].

Populationen bestod af 860 postmenopausale kvinder, som havde et gennemsnit på mindst 7-8 moderate til svære VMS pr. dag.

Studiernes overordnede målepunkter var ændring i frekvens og sværhedsgrad af moderate til svære VMS fra opstart til uge 4 og 12.

Fra baseline til uge 12 sås en statistisk signifikant reduktion i hyppigheden af VMS i Veozza-gruppen sammenlignet med placebo. Den gennemsnitlige ændring efter 12 uger, fra et baselineniveau på ca. 11 daglige VMS-episoder, var -4,4 for placebo og -6,9 for Veozza-gruppen. Dette svarer til en forskel på 2,6 VMS-episoder pr dag (95% CI: 1,84-3,41).

Fra baseline til uge 12 sås en statistisk signifikant reduktion i sværhedsgraden af VMS i Veozza-gruppen sammenlignet med placebo. Deltagerne havde fået udleveret en referenceguide, hvori de fandt definitionen af mild = 1, moderat = 2 og svær = 3 sværhedsgrad af symptomer og brugte denne til at kvantificere episoderne. Den gennemsnitlige ændring i sværhedsgrad efter 12 uger, fra et baselineniveau på 2,4, var -0,4 for placebogruppen og -0,7 for Veozza-gruppen. Dette skabte en reduktion i sværhedsgraden med Veozza på 0,24 sammenlignet med placebo. Ved omregning til procentmæssig effekt, vil dette svare til at Veozza reducerer sværhedsgraden af VMS med cirka 10% i forhold til placebo.

De to fase 3-studier [2,3] konkluderede ved 24 og 52 uger, at reduktionen, der havde indfundet sig ved 12 uger, mht. frekvens og sværhedsgrad, blev opretholdt uden væsentlige forandringer.

### Hormonterapi

Den nationale rekommandationsliste fra 2021 [7] suppleret af et relevant Cochrane review [8] beskriver, at østrogen i kombination med gestagen såvel som østrogen som monoterapi reducerer hyppigheden af VMS efter 3 måneder med ca. 2,8 VMS-episoder pr dag (95% CI: 1,6 - 3,9) sammenlignet med placebo. Studiepopulationen fra Cochrane reviewet havde ikke samme sværhedsgrad af VMS ved studiestart som populationerne i Veozza-studierne. Der var kun 3 ud af 7 studier inkluderet i metaanalysen, som havde sammenlignelig sværhedsgrad i VMS med Veozza-studierne. Det var ikke alle studier, der havde VMS-episoder som inklusionskriterie, og de der havde det med, stillede ikke nødvendigvis samme krav til hyppighed af VMS-episoder. Cochrane reviewet finder, at studier med flere VMS-episoder ved baseline havde en større effekt af østrogen på reduktion af VMS sammenlignet med studier, hvor population var uden eller med færre VMS-episoder ved studiestart. [8] IRF vurderer derfor på baggrund af en indirekte vurdering mellem Cochrane reviewet om hormonterapi og Veozza-studierne, at Veozza ikke er en mere effektiv behandling af hede-svede-ture i forhold til hormonbehandling.

### Planteøstrogener

Der findes generelt mangelfuld evidens for både effekt og bivirkninger af planteøstrogener i behandling af hede-svedeture [9]. En nyere metaanalyse fra 2021 undersøgte 12 relevante RCTer og fandt at naturlig rødkløver (*Trifolium pratense*) har en statistisk signifikant positiv effekt på VMS hos postmenopausale kvinder [10]. Den kliniske relevans samt generelle effekt blev dog ikke konkretiseret yderligere i metaanalysen.

## Behandlingsvejledninger på området

Den nationale rekommandationsliste fra 2021 [7] har vurderet systemisk østrogen i kombination med gestagen såvel som monoterapi som kontinuerlig behandling af postmenopausale gener, herunder VMS. Hormonbehandling har høj effekt på VMS (jf. ovenstående afsnit), men øger dog risikoen for alvorlige bivirkninger. Den behandlende læge bør, i samråd med patienten, tage stilling til, hvorvidt effekten på klimakterielle gener opvejer bivirkningsprofilen for den enkelte patient. Kontraindikationer for hormonterapi er aktuell eller tidligere livmoderslimhinde- eller brystkræft, kendt fortykkelse af livmoderslimhinden eller genetisk disposition for bryst- og æggestokkræft, aktuell eller tidligere venøs blodprop, myokardieinfarkt, stroke, kendte trombofili sygdomme, akut eller kronisk aktiv leversygdom samt uafklaret vaginalblødning. Anbefalingen er, at behandlingen varer i kortest mulig tid, og at kvinder anvender den lavest mulige dosis. Den samlede behandlingstid anbefales ikke at løbe ud over 5 år [11].

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) har en behandlingsvejledning [12] om anvendelse af hormoner i forbindelse med klimakteriet. Ved moderate til svære hede-svedeture anbefales, at kvinden starter med 3 måneders livsstilsintervention. Livsstilsinterventionen omfatter bl.a. at nedsætte alkohol- og koffeinindtag til et minimum og at patienten stopper med ryge. Personer med overvægt bør tabe sig og alle patienter bør være fysisk aktive og træne. Såfremt patienten, trods livsstilsinterventionen, fortsat har moderat til svære VMS og ingen kontraindikationer mod hormonterapi, kan hormonterapi overvejes. Præparatvalget og administrationsformen vælges på baggrund af en vurdering af patientens risiko for hjerte-kar-sygdom. Anbefalingen vedr. væggtab genfindes også hos det amerikanske faglige selskab North American Menopause Society (NAMS) [13], der har lavet deres anbefalinger på baggrund af den noget begrænsede evidens samt konsensus blandt eksperter.

Der foreligger ingen danske behandlingsvejledninger om ikke-hormonelle behandlingsprincipper til klimakterielle VMS.

## Overvejelser før behandling

Inden påbegyndelse eller genoptagelse af Veozza skal andre årsager til VMS udelukkes.

Livsstilsintervention med motion, eventuelt kostomlægning, og rygestop kan muligvis reducere omfanget af gener fra hede-svedeture. Trods sparsom evidens, bør interventionen forsøges før farmakologisk behandling. [11]

Prisen for behandlingen er høj, men det kan ikke udelukkes, at en del kvinder med svære VMS, og hvor hormonterapi er kontraindiceret, vil have så stor sundhedsmæssig gavn af en reduktion på ca. 3 VMS-episoder dagligt, at det opvejer den høje pris.

## Dosis og administration

Veozza skal administreres oralt én gang dagligt på omkring samme tidspunkt hver dag. Tabletten kan indtages med eller uden mad, men skal indtages med væske. Tabletterne skal sluges hele og må ikke knækkes, knuses eller tygges på grund af manglende kliniske data under disse forhold.

Den anbefalede dosis er 45 mg én gang dagligt.

Behandlingsperiodens længde afgøres af, hvor længe patientens VMS er af en sådan intensitet, at de vurderes behandlingskrævende. Det kan være meningsfuldt at forsøge seponering med regelmæssige intervaller, fx en gang årligt, for at vurdere intensiteten af VMS og det aktuelle behandlingsbehov. Lægemidlet kan seponeres uden aftrapning.

## Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger er diarré (3,2%) og søvnløshed (3,0%).

Abdominalsmerter og stigning i levertal var derudover dokumenteret som værende almindelige (1-10%). De hyppigste bivirkninger, som medførte seponering af Veozza, var stigning i alaninaminotransferase (ALAT) (0,3%) og insomni (0,2%). Levertal bør monitoreres hos patienter med kendt eller mistænkt leversygdom.

I det ene fase 3-studie [14] blev risiko for alvorlige bivirkninger undersøgt med et follow up efter 52 uger. Studiet rapporterede ikke nogen alvorlige bivirkninger med en incidens over 1% ved 52 uger. Således foreligger der ikke på nuværende tidspunkt data der kan be- eller afkræfte eventuelle langsigtede bivirkninger. 599 deltagere blev undersøgt for malignitet/præ-maligne tilstande i endometriet. I gruppen der modtog 45 mg Veozza havde 1 ud af 203 udviklet endometriel hyperplasi, og i gruppen der modtog 30 mg Veozza havde 1 ud af 210 udviklet endometrioidt adenokarcinom (0,1%).

Som nyt markedsført medicin, er der for Veozza skærpet indberetningspligt [15] de første to år på markedet. Det betyder, at alle formodede bivirkninger samt alvorlige bivirkninger skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen indenfor 15 dage.

## Interaktioner, kontraindikationer og forsigtighed

Det er kontraindiceret med samtidig anvendelse af moderate eller stærke CYP1A2-hæmmere. Fezolinetant metaboliseres primært af CYP1A2 og i mindre grad af CYP2C9 og CYP2C19. Samtidig anvendelse af fezolinetant og lægemidler, der er moderate eller stærke hæmmere af CYP1A2 (fx ethinylestradiolholdige kontraceptiva, mexiletin, enoxacin, fluvoxamin), øger dermed plasmakonzentrationen af fezolinetant.

Rygning, der udgør en moderat induktor af CYP1A2, blev undersøgt mhp. behov for dosisjustering. Der fandtes ingen forskel mellem rygere og ikke-rygere, hvorfor der ikke er behov for dosisjustering ifm. tobaksbrug.

Brug af Veozza anbefales ikke til patienter med Child-Pugh klasse B (moderat) eller C (svært) kronisk nedsat leverfunktion. Dosisjustering anbefales ikke til patienter med Child-Pugh klasse A (let) kronisk nedsat leverfunktion.

## Begrænset viden

Mulige forsøgsdeltagere til Veozza-studierne blev ekskluderet på baggrund af en række parametre, fx hvis de ikke var postmenopausale og ved et systolisk blodtryk over 130 mmHg eller diastolisk blodtryk over 80 mmHg. Dette resulterede i at kun 25% af de personer, der oprindeligt blev indstillet, kunne deltage i studiet. IRF vurderer derfor studiets eksterne validitet som begrænset.

Kvinder med tidligere og aktuel brystcancer eller andre østrogenafhængige maligniteter, som ikke længere får nogen form for onkologisk behandling, var ikke inkluderet i de kliniske studier. Den manglende viden er u hensigtsmæssig, da disse kvinder ville udgøre åbenlyse kandidater til behandling. Beslutningen om at behandle disse kvinder med Veozza skal derfor baseres på en grundig overvejelse af fordele og risici for den enkelte patient.

Kvinder, der får onkologisk behandling (fx kemoterapi, strålebehandling, antihormonbehandling) for brystcancer eller andre østrogenafhængige maligniteter, er ikke inkluderet i de kliniske studier. Derfor anbefales Veozza ikke til brug i denne population, da sikkerheden og virkningen er ukendt.

## Pris og tilskud

Lægemiddelstyrelsen har besluttet, at Veozza ikke tildeles generelt eller generelt klausuleret tilskud [16]. Lægemiddelstyrelsens vejledende kriterier for at imødekomme enkelttilskud til Veozza er følgende: "Kvinden har behandlingskrævende vasomotoriske symptomer associeret med menopause, og oplever alvorlige eller uacceptable bivirkninger på behandling med hormonerterapi eller har kontraindikation for behandling med hormonerterapi." [17].

### Priser pr 20.03.2024 [18]

Indholdsstof	Tilskud	Dosis	Pakning	Pris for pr. pakning	Pris pr. daglig dosis
Fezolinetant (tabletter)	Nej	45 mg	30 stk	558 kr	19 kr
<b>Østrogen og gestagen som kontinuerlig behandling (til patienter med livmoder uden blødning)</b>					
Estradiol + norethisteronac (tabletter)	Generelt tilskud	1+0,5 mg	84 stk	212 kr	3 kr
Estradiol + norethisteronac (plaster)	Generelt tilskud	50+170 mikrogram/ 24 timer	8 stk	197 kr	7 kr
Estradiolvalerat, medroxyprogesteronacetat (tabletter)	Generelt tilskud	1+2,5 mg / 1+5 mg / 2+5 mg	3 x 28 stk	428 kr	5 kr
<b>Østrogen monoterapi som kontinuerlig behandling (til patienter uden livmoder)</b>					
Estriol (tabletter)	Generelt tilskud	1 mg	90 stk	191 kr	2 kr
Estradiol (tabletter)	Generelt tilskud	1 mg	84 stk	140 kr	2 kr
Estradiol (gel)	Generelt tilskud	0,5 mg/dosis	91 stk (0,5-1,5 mg dagl.)	417 kr	5-14 kr
		0,6 mg/g	64 doser (1-2 doser dagl.)	104 kr	2-8 kr
Estradiol (spray)	Generelt tilskud	1,53 mg/dosis	1 stk (56 doser)	99 kr	2-5 kr
		1-3 x dagl.	3 stk (168 doser)	250 kr	1-4 kr
Estradiol (plaster)	Generelt tilskud	25 µg/døgn	8 stk	108 kr	4 kr
		37,5 µg/døgn		133 kr	6 kr
		50 µg/døgn		141 kr	6 kr
<b>Østrogen og gestagen som sekvensbehandling (til patienter med stadig blødning)</b>					
Estradiol + norethisteronacetat (tabletter)	Generelt tilskud	1/0 mg + 1/1 mg pr. døgn	84 stk	208 kr	3 kr
Estradiol + norethisteronacetat (tabletter)	Generelt tilskud	2/0 mg + 2/1 mg + 1/0 mg pr. døgn	84 stk	196 kr	2 kr
Estradiol + norethisteronacetat (plaster)	Generelt tilskud	50/0 µg pr. døgn + 50/170 µg pr. døgn	4 + 4 stk	172 kr	6 kr
Éstradiolvalerat + medroxyprogesteronacetat (tabletter)	Generelt tilskud	2/0 mg + 2/10 mg pr. døgn	84 stk	275 kr	3 kr
Éstradiolvalerat + medroxyprogesteronacetat (tabletter)	Generelt tilskud	2/0 mg + 2/20 + 0/0 mg pr. døgn	91 stk	393 kr	4 kr

## Referencer

- [1] Veozza. Veozza | European Medicines Agency (europa.eu). Tilgæet 24.01.2024
- [2] Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, Thurston RC, English M, Franklin C, Lee M, Neal-Perry G. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023 Apr 1;401(10382):1091-1102.
- [3] Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, Thurston RC, Wolfman W, English M, Franklin C, Lee M, Santoro N. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Jul 14;108(8):1981-1997.
- [4] Fraser GL, Lederman S, Waidbaum A, Kroll R, Santoro N, Lee M, et al. A phase 2b, randomized, placebo-controlled, double blind, dose-ranging study of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause* 2020;27:382–92.
- [5] Depypere H, Timmerman D, Donders G, Sieprath P, Ramael S, Consbalbert J, et al. Treatment of menopausal vasomotor symptoms with fezolinetant, a neurokinin 3 receptor antagonist: a phase 2a trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:5893–905.
- [6] Bonga KN, Mishra A, Maiti R, Padhy BM, Meher BR, Srinivasan A. Efficacy and Safety of Fezolinetant for the Treatment of Menopause-Associated Vasomotor Symptoms: A Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2024 Mar 1;143(3):393-402
- [7] Indsatser for Rationel Farmakoterapi - Sundhedsstyrelsen. Den Nationale Rekommandationsliste: Hormonbehandling i klimakterie og menopause. Version 2.0, 2021
- [8] MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 October 18;(4):CD002978. doi(4):CD002978.
- [9] Planteøstrogener. Månedsskriftet for Rationel Farmakoterapi 3, 2022. Tilgængelig fra: Planteøstrogener - Artikel fra Rationel Farmakoterapi 3, 2022 (sst.dk)
- [10] Kanadys W, Barańska A, Błaszczuk A et al. Evaluation of clinical meaningfulness of red clover (*Trifolium pratense* L.) extract to relieve hot flushes and menopausal symptoms in peri- and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2021;13(4):1258
- [11] Hormonbehandling i overgangsalderen. Månedsskriftet for Rationel Farmakoterapi 3, 2022. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2022/Rationel-Farmakoterapi-3-2022/Hormonbehandling-i-overgangsalderen>
- [12] DSOG. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi – Postmenopausal hormonterapi med udgangspunkt i NICE guideline, 2017. Tilgængelig her: [Titel \(squarespace.com\)](https://www.dsog.dk/tilskud/titel)
- [13] The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023 Jun 1;30(6):573-590. doi: 10.1097/GME.0000000000002200. PMID: 37252752.
- [14] Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, et al. Safety of fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. March 9, 2023. doi:10.1097/AOG.0000000000005114.
- [15] Indenrigs- og Sundhedsministeriet: Bekendtgørelse om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m. <https://www.retsinformation.dk/eli/lta/2015/1823>
- [16] Lægemiddelstyrelsen. Veozza får ikke generelt klausuleret tilskud. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2024/veozza-faar-ikke-generelt-klausuleret-tilskud/>
- [17] Lægemiddelstyrelsen. Overgangsalder: Veozza®. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/individuelle-tilskud/enkelttilskud/vejledende-kriterier/overgangsalder-veozza/>
- [18] [Medicinpriser.dk](https://www.medicinpriser.dk/)