

Johnson KA et al.

Efficacité et sécurité du fezolinetant dans les symptômes vasomoteurs modérés à sévères associés à la ménopause : A Phase 3 RCT.

*J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Feb 3:dgad058.

### CONTEXTE

Les symptômes vasomoteurs (VMS) sont très répandus et peuvent persister pendant des années avant et après la ménopause. Le traitement hormonal substitutif (THS) est le traitement de premier choix [1]. Le centre de thermorégulation dans l'hypothalamus est innervé par les neurones kisspeptine/neurokinine B/dynorphine (KNDy), qui sont stimulés par la neurokinine B (NKB) et inhibés par les œstrogènes. Après la ménopause, le taux d'œstrogènes diminue et la signalisation NKB est renforcée. On suppose que cela entraîne une activation incontrôlée des neurones KNDy et du VMS. L'antagonisation de la signalisation NKB au niveau de son récepteur (récepteur de la neurokinine-3 [NK3R]) est discutée comme alternative au THS pour le traitement du VMS. Cette année, les résultats de la première étude de phase 3 sur le fezolinetant, un antagoniste du NK3R, ont été publiés [2].

### RÉSUMÉ

Dans cette étude de phase 3 contrôlée par placebo, d'une durée de 12 semaines avec une prolongation de 40 semaines du traitement actif, 500 femmes ménopausées de 40 à 65 ans présentant en moyenne au moins sept SMV modérés à sévères/jour ont été randomisées. Elles ont d'abord reçu un placebo, du fezolinetant 30 mg ou du fezolinetant 45 mg une fois par jour pendant 12 semaines. À l'issue de ces 12 semaines, les participantes ont été à nouveau randomisées pour recevoir du fezolinetant 30 ou 45 mg pendant 40 semaines supplémentaires. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du fezolinetant. Les critères d'évaluation primaires de l'efficacité étaient la variation quotidienne moyenne de la fréquence et de la sévérité du SMV entre la ligne de base et la semaine 4 et la semaine 12. Les critères d'évaluation secondaires étaient les troubles du sommeil et la qualité de vie liée à la santé. Les deux doses de fezolinetant ont significativement réduit la fréquence et la sévérité du SMV par rapport au placebo. Le fezolinetant 30 mg a réduit la fréquence du SMV de 11 SMV/jour en moyenne à la ligne de base à 4,8 SMV/jour à la semaine 12. Le fezolinetant 45 mg a réduit la fréquence du SMV de 11,8 SMV/jour en moyenne à la ligne de base à 4,5 SMV/jour à la semaine 12 (placebo : 11,6 SMV/jour à la ligne de base et 6,7 SMV/jour à la semaine 12). Cela correspondait à une réduction du VMS après 12 semaines de 58,6% (fezolinetant 30 mg), 64,3% (fezolinetant 45 mg) et 45,4% (placebo), respectivement. La réduction du VMS est apparue dès la première semaine de traitement par le fezolinetant et s'est maintenue jusqu'à la semaine 52. 50,6% et 60,5% des femmes traitées par le fezolinetant 30 mg et 45 mg présentaient une fréquence du SMV réduite d'au moins 50% après 12 semaines (placebo 42,5%). Le fezolinetant 45 mg a significativement amélioré le sommeil (semaine 12). Les deux dosages de fezolinetant ont en outre amélioré de manière significative la qualité de vie liée à la santé. Les céphalées ont été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté. Les événements indésirables graves (EIG) ont été rares ; ils ont été rapportés par 2% (30 mg de fezolinetant), 1% (45 mg de fezolinetant) et 0% (placebo). Aucun EIG n'était lié à la médication. Les auteurs concluent que le fezolinetant 30 mg et 45 mg par jour est efficace et bien toléré dans le traitement du VMS modéré à sévère.

### COMMENTAIRE

L'autorisation de mise sur le marché par la FDA de l'antagoniste NK3R fezolinetant à 45 mg/jour pour le traitement des bouffées de chaleur ménopausiques modérées à sévères a été accordée en mai 2023 (nom commercial : VEOZAH®). En raison de rapports isolés dans les études d'autorisation de mise sur le marché concernant une augmentation passagère des transaminases aussi bien sous fezolinetant que sous placebo, la FDA exige un contrôle en laboratoire avant le début du traitement et sous traitement après 3, 6 et 9 mois. L'autorisation de l'EMA n'a pas encore été accordée. On ne sait donc pas si des contrôles de laboratoire similaires seront nécessaires et si les caisses d'assurance maladie prendront en charge le médicament.

### RÉFÉRENCES

- [1] Panel, T.H.T.P.S.o.T.N.A.M.S.A.  
The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society.  
*Menopause*, 2022. 29(7): p. 767-794.
- [2] Johnson, K.A., 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.

### ÉDITEUR

Deutsche Menopause  
Gesellschaft e.V.  
Präsidentin:  
Dr. Katrin Schaudig

### RÉDACTION

Prof. Dr. Petra Stute  
Leitende Ärztin Gyn. Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin  
Inselspital, 3010 Bern

### ADMINISTRATIONS

DMG e.V. und SGEM  
Anne Becker, D-35041 Marburg  
Email: Info-DMG@email.de  
administration@meno-pause.ch