

Johnson KA 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 Feb 3:dgad058.

### HINTERGRUND

Vasomotorische Symptome (VMS) sind weit verbreitet und können jahrelang vor und nach der Menopause bestehen bleiben. Die Hormonersatztherapie (HRT) ist die Therapie der 1. Wahl [1]. Das Thermoregulationszentrum im Hypothalamus wird von Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin (KNDy)-Neuronen innerviert, die durch Neurokinin B (NKB) stimuliert und durch Östrogen gehemmt werden. Nach der Menopause sinkt der Östrogenspiegel, und die NKB-Signalisierung wird verstärkt. Es wird angenommen, dass dies zu einer unkontrollierten Aktivierung der KNDy-Neuronen und VMS führt. Die Antagonisierung der NKB-Signalübertragung an ihrem Rezeptor (Neurokinin-3-Rezeptor [NK3R]) wird als Alternative zur HRT zur Behandlung von VMS diskutiert. In diesem Jahr wurden die Ergebnisse der ersten Phase-3-Studie zum NK3R-Antagonisten Fezolinetant publiziert [2].

### ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Placebo-kontrollierten, 12-wöchigen Phase-3-Studie mit einer 40-wöchigen Verlängerung der aktiven Behandlung wurden 500 40-65-jährige postmenopausale Frauen mit durchschnittlich mindestens sieben mittelschweren bis schweren VMS/Tag randomisiert. Sie erhielten zunächst 12 Wochen lang einmal täglich Placebo, Fezolinetant 30 mg oder Fezolinetant 45 mg. Im Anschluss an die 12 Wochen wurden die Teilnehmerinnen erneut randomisiert und erhielten Fezolinetant 30 bzw. 45 mg für weitere 40 Wochen. Das Ziel der Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fezolinetant. Koprimäre Wirksamkeitsendpunkte waren die mittlere tägliche Veränderung der Häufigkeit und des Schweregrads der VMS von Baseline bis Woche 4 und Woche 12. Sekundäre Endpunkte waren Schlafstörungen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Beide Fezolinetant-Dosierungen reduzierten signifikant die Häufigkeit und den Schweregrad der VMS im Vergleich zu Placebo. Fezolinetant 30 mg senkte die VMS-Frequenz von durchschnittlich 11 VMS/Tag bei Baseline auf 4.8 VMS/Tag in der Woche 12. Fezolinetant 45 mg reduzierte die VMS-Frequenz von durchschnittlich 11.8 VMS/Tag bei Baseline auf 4.5 VMS/Tag in der Woche 12 (Placebo: 11.6 VMS/Tag bei Baseline und 6.7 VMS/Tag in der Woche 12). Dies entsprach einer VMS-Reduktion nach 12 Wochen um 58.6% (Fezolinetant 30 mg), 64.3% (Fezolinetant 45 mg) bzw. 45.4% (Placebo). Die VMS-Reduktion trat bereits nach einer Woche Therapie mit Fezolinetant ein und hielt bis zur Woche 52 an. 50.6% bzw. 60.5% der mit Fezolinetant 30 mg bzw. 45 mg behandelten Frauen hatten nach 12 Wochen eine um mindestens 50% reduzierte VMS-Frequenz (Placebo 42.5%). Fezolinetant 45 mg verbesserte signifikant den Schlaf (Woche 12). Beide Fezolinetant-Dosierungen verbesserten zudem signifikant die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Kopfschmerzen waren die am häufigsten berichtete Nebenwirkung. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren selten; sie wurden von 2%, 1% bzw. 0% der Patienten berichtet, die Fezolinetant 30 mg, Fezolinetant 45 mg bzw. Placebo erhielten. Keine der SUE stand im Zusammenhang mit der Medikation. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Fezolinetant 30 mg und 45 mg täglich wirksam und gut verträglich bei der Behandlung von mittelschweren bis schweren VMS ist.

### KOMMENTAR

Die FDA-Zulassung des NK3R-Antagonisten Fezolinetant à 45 mg/Tag zur Therapie moderater bis schwerer menopausaler Hitzewallungen erfolgte im Mai 2023 (Handelsname: VEOZAH®). Aufgrund einzelner Berichte in den Zulassungsstudien über einen vorübergehenden Anstieg der Transaminasen sowohl unter Fezolinetant als auch Placebo, fordert die FDA eine Laborkontrolle vor Therapiestart und unter Therapie nach 3, 6 und 9 Monaten. Die EMA-Zulassung steht noch aus. Es ist daher offen, ob ähnliche Laborkontrollen nötig sein werden und ob die Krankenkassen das Medikament übernehmen werden.

### REFERENZEN

- [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.

### HERAUSGEBER

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

### REDAKTION

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

### GESCHÄFTSSTELLEN

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