

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-354/V1/09042025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Fezolinetant (Veoza®) para el tratamiento de los síntomas vasomotores (SVM) de moderados a graves asociados a la menopausia

Fecha de publicación: 09 de abril de 2025

Índice

Introducción	1
Fezolinetant (Veoza®)	3
Farmacología	4
Eficacia	4
SKYLIGHT 1 y SKYLIGHT 2 (3, 7, 14)	4
Seguridad	6
Discusión	8
Conclusión	10
Grupo de expertos	11
Anexo	12

Introducción

La menopausia natural se define como la ausencia de menstruación durante 12 meses consecutivos, siempre y cuando este cese no esté asociado a ninguna otra causa fisiológica o patológica evidente, ni a una intervención clínica (1,2). Esto implica que los ovarios dejan de liberar óvulos para la fecundación.

A lo largo de la etapa reproductiva de la mujer, la regularidad y duración del ciclo menstrual pueden variar. Sin embargo, es común que las mujeres experimenten la menopausia natural entre los 45 y los 55 años. La transición hasta la menopausia, conocida como perimenopausia, ocurre en promedio unos cuatro años antes de la menopausia y se caracteriza por cambios endocrinológicos, ciclos irregulares, y síntomas como por ejemplo sofocos.

Los cambios hormonales asociados a la menopausia pueden tener un impacto significativo en el bienestar físico, emocional, mental y social de las mujeres. Los síntomas experimentados durante y después de la transición menopáusica pueden variar considerablemente de una persona a otra. Mientras que algunas mujeres pueden experimentar pocos o ningún síntoma, otras pueden sufrir síntomas graves que interfieren con sus actividades diarias y disminuyen su calidad de vida. En algunos casos, estos síntomas pueden persistir durante varios años. Además de los síntomas físicos y emocionales comentados, la menopausia también puede influir en la composición corporal y aumentar el riesgo cardiovascular en las mujeres.

Síntomas Vasomotores (SVM)

Alrededor del 40% de las mujeres experimentan síntomas vasomotores durante la transición a la menopausia. Este porcentaje aumenta significativamente, alcanzando un pico del 60% al 80% en los dos años posteriores al último período menstrual (2).

Se estima que la prevalencia global de síntomas vasomotores (SVM) asociados con la menopausia oscila entre el 11% y el 47% en mujeres mayores de 40 años. Esta prevalencia varía según la región y la gravedad de los síntomas. En personas de 40 a 65 años, la prevalencia de SVM de moderada a grave asociada con la menopausia es del 34% en Estados Unidos, el 40% en Europa y el 16% en Japón. Otros estudios sugieren que la prevalencia general de SVM en China, para personas posmenopáusicas, está entre el 37% y el 46% (3,4). En España, los resultados de una encuesta poblacional en 923 mujeres postmenopáusicas y 136 perimenopáusicas, encontró una prevalencia de sofocos del 67% en la perimenopausia y del 41% en postmenopausia (5). Esta amplia variación en la prevalencia de los SVM dentro de las regiones se atribuye en gran medida a diferencias en las metodologías de estudio, que incluyen los criterios de selección de participantes y los métodos de identificación de síntomas.

Los SMV, como los sofocos y los sudores nocturnos, son comunes durante la etapa de cambios hormonales asociada con la menopausia. Los sofocos se caracterizan por la aparición súbita de calor en la parte superior del pecho y la cara, extendiéndose por todo el cuerpo y típicamente con una duración de dos a cuatro minutos. Este fenómeno suele acompañarse de sudoración profusa y, cuando ocurre durante la noche (sudores nocturnos) puede perturbar el sueño. Además, la combinación de vasodilatación y sudoración puede ocasionar una rápida reducción de la temperatura corporal, dando lugar a sensaciones de escalofríos (6). Estos síntomas pueden tener un impacto negativo significativo en la calidad de vida de las mujeres, afectando diversos aspectos como el sueño, el estado de ánimo y la función cognitiva, y contribuyendo al deterioro social, las dificultades laborales, la ansiedad y la fatiga (3,7). Además, los SVM también tienen costes sanitarios directos y costes económicos indirectos debido a la falta de trabajo, en especial si no son tratados aunque el incremento en costes es moderado (5,8).

La mayoría de las mujeres experimentan los SVM como de moderados a graves que pueden interferir con las actividades cotidianas. Estos síntomas pueden manifestarse meses o incluso años antes de que ocurra la menopausia (definida como 12 meses después del último período menstrual). La duración media de los SVM es aproximadamente 7,4 años, con una persistencia postmenopausia de 4,5 años. Las mujeres que inician los SVM en la premenopausia o perimenopausia temprana los experimentan por más tiempo (>11,8 años) y con mayor persistencia tras la menopausia (9,4 años), mientras que aquellas que los desarrollaron en la posmenopausia tienen una duración más corta (3,4 años) (9). No obstante, es importante destacar que alrededor de un tercio de las mujeres continúa experimentando síntomas vasomotores de moderados a graves durante más de 10 años (3,7).

El grado de interferencia de los SVM está influenciado por factores psicológicos, sociales y biológicos. Se ha observado una asociación bidireccional entre los SVM y el estrés, lo que convierte al estrés en un factor potencialmente modificable. Asimismo, existe una relación bidireccional entre los SMV y el estado de ánimo deprimido. Las mujeres con síntomas más severos suelen reportar más síntomas depresivos, y aquellas con depresión pueden encontrar que los síntomas son difíciles de controlar. Otros factores potencialmente modificables incluyen el tabaquismo, un índice de masa corporal elevado, ansiedad y cambios en el estilo de vida. Aunque los resultados son inconsistentes, se ha observado cierto éxito en la reducción de SMV leves mediante intervenciones en el estilo de vida y los enfoques conductuales como ajustes en la temperatura ambiental o vestimenta en capas (2).

Tratamiento SVM moderados a graves

Para aquellas con SVM de moderados a graves y sin contraindicaciones, se recomienda como terapia de primera línea la terapia hormonal menopáusica (THM), esta ha sido ampliamente utilizada y constituye el tratamiento más efectivo para aliviar estos síntomas. La THM involucra el tratamiento combinado de estrógeno y progesterona (en mujeres sin histerectomía) o sólo estrógeno (en mujeres con histerectomía) (10). Además de ser el tratamiento de elección para la atrofia urogenital. Sin embargo, se debe tener precaución, ya que existen contraindicaciones para la terapia hormonal,

incluyendo antecedentes de cáncer de mama, enfermedad coronaria, eventos tromboembólicos venosos o accidentes cerebrovasculares, enfermedad hepática activa, sangrado vaginal inexplicable, alto riesgo de cáncer de endometrio o accidente isquémico transitorio. Estas contraindicaciones se deben a que la terapia hormonal menopáusica puede aumentar potencialmente el riesgo de experimentar tales resultados adversos. Un estudio evaluó la prevalencia y el impacto en la calidad de vida de los SVM moderados a severos en mujeres posmenopáusicas de diferentes países europeos, incluyendo España. De las 406 mujeres españolas, un 87% de las mujeres nunca había usado THM, siendo la razón más común la creencia de que la menopausia es un proceso natural que no requiere tratamiento (11). La THM debe ser individualizada y confeccionada de acuerdo con los síntomas y a las necesidades de prevención, los antecedentes personales y familiares, el resultado de los estudios pertinentes, y las preferencias y las expectativas de la mujer.

En mujeres que presentan contraindicaciones o prefieren evitar la THM, se han investigado el uso de antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) para este propósito. La paroxetina es el único antidepresivo con aprobación en la FDA específicamente para el tratamiento de los SVM pero no en España siendo su uso fuera de indicación. Diversos estudios han demostrado la eficacia de otros ISRS e IRSN en la reducción de los síntomas (escitalopram, citalopram, venlafaxina y desvenlafaxina). Además, se ha investigado el uso de gabapentina y pregabalina en el tratamiento de los SVM, especialmente en mujeres que experimentan trastornos del sueño, dado que estos medicamentos pueden tener propiedades sedantes. Típicamente, el inicio de acción de estos fármacos es de 2 semanas. Debido a la limitada información, existen revisiones que intentan unificar la información para establecer la utilidad de las opciones terapéuticas. En una revisión de la sociedad americana de menopausia, se explican el nivel de evidencia de los tratamientos alternativos basados en una extensa búsqueda de literatura para cada una de las diferentes opciones (12). En resumen:

- Los ISRS y los IRSN se asocian a una mejoría leve a moderada de los SVM.
- La gabapentina se asocia a mejoría en la frecuencia y severidad de los SVM.
- No se recomienda la pregabalina para SVM debido a los eventos adversos y restricciones a la prescripción de sustancias controladas.
- Debido a eventos adversos importantes y a que no hay estudios recientes que demuestren mayor beneficio que el placebo, no se recomienda la clonidina.
- Se ha demostrado que la oxibutinina reduce el SVM de moderado a grave, aunque en adultos mayores, el uso a largo plazo puede estar asociado con deterioro cognitivo.
- Dados los datos limitados, no se recomienda suvorexant.

La decisión de comenzar un tratamiento farmacológico debe basarse en la intensidad de los síntomas, en la valoración de los riesgos asociados al tratamiento y en la opinión de la mujer sobre la menopausia y la medicación.

Fezolinetant (Veoza®)

Fezolinetant está indicado para el tratamiento de los SVM de moderados a graves asociados a la menopausia (13).

Su forma farmacéutica es en comprimidos y su vía de administración es oral. Cada comprimido contiene 45 mg de fezolinetant, siendo la posología recomendada de 45 mg una vez al día. El beneficio del tratamiento a largo plazo se debe evaluar de forma periódica, ya que la duración de los SVM puede variar de persona en persona.

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, pero no se recomienda su uso con insuficiencia moderada a grave dado que no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En la insuficiencia renal leve a moderada no se recomienda modificar la dosis, pero dado que no se ha estudiado no se recomienda su uso en la insuficiencia renal grave ($FG < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ni en pacientes con enfermedad renal terminal.

Se contraindica su uso con la administración concomitante de inhibidores moderados o potentes de CYP1A2, ya que se metaboliza principalmente por esta vía.

Farmacología

Fezolinetant es un antagonista selectivo no hormonal del receptor de neuroquinina 3 (NK3). Su desarrollo se basa en el razonamiento de que los SVM asociados con la menopausia son causados por cambios neurológicos en el cerebro que ocurren en respuesta a la menopausia, involucrando a las neuronas kisspeptina/neuroquinina B/dinorfina (KNDy). Fezolinetant inhibe la unión de la neuroquinina B (NKB) a la neurona KNDy para ayudar a restaurar el equilibrio y la actividad neuronal en el centro termorregulador del hipotálamo (3,13).

De forma más detallada, el centro termorregulador del hipotálamo está innervado por neuronas KNDy, las cuales son normalmente inhibidas por los estrógenos y estimuladas por la NKB. Se postula que una respuesta termorreguladora alterada es el resultado de la disminución en la producción ovárica de estradiol, lo que conlleva a una hipersecreción de gonadotropinas FSH y LH, y una mayor expresión de kisspeptina y NKB dentro del núcleo infundibular del hipotálamo. Por lo que se cree que los cambios hormonales y neuroendocrinos asociados con la menopausia son responsables de la activación inadecuada de los efectores de disipación de calor y los subsiguientes sofocos (3).

Eficacia

El fezolinetant ha sido estudiado en mujeres postmenopáusicas con SVM de moderados a graves en dos ensayos clínicos pivotaes de fase 3, de 12 semanas de duración, con diseño doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo (SKYLIGHT 1: 2693-CL-0301, NCT04003155 y SKYLIGHT 2: 2693-CL-0302, NCT04003142). Ambos ensayos clínicos tienen un periodo de extensión de 40 semanas.

SKYLIGHT 1 y SKYLIGHT 2 (3, 7, 14)

Ambos ensayos clínicos presentan el mismo diseño (ver Figura 1). Fueron ensayos clínicos en mujeres de 40-65 años que presentaban en promedio siete SVM moderados a graves por día que buscaban un tratamiento para los síntomas vasomotores. Todas las mujeres presentaban amenorrea espontánea de por lo menos 12 meses consecutivos, amenorrea espontánea de por lo menos 6 meses con criterios bioquímicos de menopausia (FSH >40 IU/L) o una ooforectomía bilateral 6 semanas antes del screening y un IMC de 18-38 kg/m². Además, dentro de los criterios de inclusión, las pacientes debían presentar hallazgos normales o negativos en una mamografía y en una citología cervical dentro de los 12 meses previos o en el momento del screening, dispuestas a someterse a una ecografía transvaginal para evaluar el útero y los ovarios y a una biopsia endometrial en el momento del screening y en la semana 52 (fin de tratamiento). Los criterios de exclusión, principales, fueron que las pacientes no debían estar recibiendo inhibidores potentes o moderados del CYP1A2, THM, o cualquier otro tratamiento para los síntomas vasomotores (prescritos o de herboristería).

En ambos ensayos clínicos, las participantes fueron asignadas al azar en una proporción de 1:1:1 a placebo, fezolinetant 30 mg una vez al día o fezolinetant 45 mg una vez al día durante 12 semanas. Se estratificaron a las participantes por el estatus fumador (fumadora activa o no fumadora). Las cuatro co-variables principales fueron el cambio medio en la frecuencia de los SVM moderados a graves desde el inicio hasta las semanas 4 y 12, y el cambio medio en la gravedad de los SVM moderados a graves desde el inicio hasta las semanas 4 y 12.

El criterio de valoración secundario clave fue el cambio medio en la puntuación total del formulario de trastorno del sueño 8b (PROMIS SD SF 8b) desde el inicio hasta la semana 12. Además de cambio en la puntuación del cuestionario de calidad de vida específico para menopausia (MENQOL, por sus siglas en inglés).

Resultados

En el SKYLIGHT-1, los grupos eran similares en relación con las características demográficas y basales con una edad media de 54,4 años (40-65), un IMC medio de 28,20 kg/m² (18-37,9), un 82% de las participantes no habían utilizado terapia hormonal previamente. En el estudio ambas dosis de fezolinetant redujeron significativamente la frecuencia y gravedad de los SVM moderados a graves en las semanas 4 y 12 en comparación con el placebo.

En las 173 mujeres asignadas a fezolinetant 30 mg, la frecuencia media de SVM diarios de moderados a graves se redujo de 10,7 eventos en 24 h (DE 4,7) al inicio del estudio a 5,4 eventos por 24 h (3,8) en la semana 4 y 4,5 eventos en 24 h (3,7) en la semana 12 (cambio porcentual medio desde el inicio -48 % [DE 35,0] en la semana 4, -56 % [35,9] en la semana 12). En las 174 mujeres asignadas a fezolinetant 45 mg, la frecuencia media de síntomas vasomotores diarios de moderados a graves se redujo de 10,4 eventos en 24 h (3,9) al inicio del estudio a 5,2 eventos en 24 h (4,5) en la semana 4 y 4,1 eventos en 24 h (3,9) en la semana 12 (cambio porcentual medio -51% [35,4] en la semana 4, -61% [32,7] en la semana 12). En comparación, en las 175 mujeres asignadas a placebo, la frecuencia media de los síntomas vasomotores diarios de moderados a graves se redujo de 10,5 eventos en 24 h (3,8) al inicio del estudio a 7,3 eventos en 24 h (4,3) en la semana 4 y 6,9 eventos cada 24 h (4,7) en la semana 12 (cambio porcentual medio -30 % [35,3] en la semana 4, -35 % [39,7] en la semana 12).

Para el criterio de valoración secundario clave, las mejoras observadas en los trastornos del sueño informados por los pacientes con fezolinetant 30 mg y 45 mg versus placebo no fueron significativas en la semana 12. El estudio evaluó la calidad del sueño y el impacto de la menopausia en la calidad de vida mediante tres medidas: PGI-C SD, que midió la percepción del cambio en el sueño (escala de 1 a 7); PGI-S SD, que evaluó la gravedad de los problemas al dormir (escala de 1 a 4); y MENQOL, un cuestionario de 29 ítems sobre síntomas vasomotores, psicosociales, físicos y sexuales, con puntuaciones de 0 (nada molesto) a 6 (extremadamente molesto). Los análisis exploratorios del sueño mostraron que más participantes en ambos grupos de fezolinetant informaron un cambio positivo en PGI-C SD en comparación con las participantes en el grupo de placebo, tanto en las semanas 4 como en la 12. Asimismo, menos participantes del grupo fezolinetat 45 mg informaron problemas graves con alteraciones del sueño en comparación con el grupo placebo en los mismos periodos. .

En la semana 12, la frecuencia de los síntomas vasomotores había reducido en al menos un 50% en 77 (45%) de 173 participantes en el grupo de fezolinetant de 30 mg y 99 (57%) de 174 en el grupo fezolinetant 45 mg, frente a 52 (30%) de 175 en el grupo placebo. La puntuación total del MENQOL mejoró significativamente del basal a la semana 4 y 12 en ambas dosis de fezolinetant versus placebo ($p \leq 0,002$).

En el período de extensión de tratamiento activo de 40 semanas, 76 mujeres fueron asignadas aleatoriamente de placebo a fezolinetant 30 mg, y 76 fueron asignadas aleatoriamente de placebo a fezolinetant 45 mg. La eficacia de fezolinetant persistió durante el estudio, como se muestra por el cambio en la frecuencia y severidad de los SVM a lo largo del tiempo (ver Figura 2).

En el SKYLIGHT-2, ambas dosis de fezolinetant alcanzaron significación estadística en la reducción de la frecuencia y gravedad de SVM en 24 horas en las semanas 4 y 12 frente a placebo con ajuste de multiplicidad. Para fezolinetant 30 mg, la frecuencia media (SD) diaria de SVM se redujo de 11,23 (4,88) al inicio del estudio a 5,79 (6,02) en la semana 4 y 4,80 (5,59) en la semana 12. Para fezolinetant 45 mg, la media (SD) diaria de SVM se redujo de 11,79 (8,26) al inicio a 5,67 (7,29) en la semana 4 y 4,49 (5,39) en la semana 12. En comparación, para el placebo, la frecuencia diaria media (DE) de SVM se redujo de 11,59 (5,02) al inicio al 8,08 (6,50) en la semana 4 y 6,73 (7,58) en la semana 12. Esto equivalió a un cambio porcentual medio de -51,60 % para fezolinetant 30 mg y -55,16 % para fezolinetant 45 mg en la semana 4, frente a -33,60 % para placebo. En la semana 12, los cambios porcentuales medios fueron -58,64 % para fezolinetant 30 mg y -64,27 % para fezolinetant 45 mg, frente a -45,35 % para placebo.

Los análisis exploratorios del sueño mostraron que la proporción de participantes que informaron una mejoría moderada en la semana 12 fue mayor en ambos grupos de fezolinetant (todos $p < 0,05$) frente a placebo. Los porcentajes de participantes que lograron reducciones de al menos el 50 % en la frecuencia de VMS en la semana 12 fueron 50,6 % y

60,5 % en los grupos de fezolinetant de 30 mg y 45 mg, respectivamente, frente a 42,5% en el grupo placebo. Se observaron mejoras con respecto al valor inicial en la puntuación total de MENQOL en las semanas 4 y 12 en las participantes tratadas con fezolinetant 30 y 45 mg versus placebo ($p \leq 0,002$ para fezolinetant 45 mg en las semanas 4 y 12 y para fezolinetant 30 mg en la semana 4).

En el periodo de extensión, un total de 166 mujeres continuaron recibiendo fezolinetant 30 mg; 167 continuaron recibiendo fezolinetant 45 mg; 76 fueron reasignadas aleatoriamente de placebo a fezolinetant 30 mg; y 75 fueron reasignadas aleatoriamente de placebo a fezolinetant 45 mg. La eficacia del fezolinetant persistió durante todo el estudio, como se muestra por el cambio en la frecuencia y severidad de los síntomas vasomotores (VMS) a lo largo del tiempo (ver Figura 3).

En ambos ensayos clínicos, además de las diferencias observadas en las semanas 4 y 12, se demostró una mejoría en la frecuencia y en la gravedad de los síntomas tan pronto como en la semana 1 del inicio del tratamiento y se mantuvo durante todo el periodo controlado con placebo de 12 semanas. El efecto de fezolinetant se mantuvo durante el periodo activo de extensión de 40 semanas (7, 15).

En resumen, los resultados de ambos ensayos clínicos demuestran una reducción de la frecuencia diaria de los SVM moderado a grave y en la gravedad de los síntomas, sobre todo para la dosis de 45 mg.

Seguridad

Los resultados de seguridad de los dos estudios SKYLIGHT 1 y 2 se resumen a continuación. Además de estos dos ensayos clínicos pivotaes, también se ha evaluado la seguridad a largo plazo en un estudio fase 3 (SKYLIGHT 4; 2693-CL-0304, NCT04003389).

En el SKYLIGHT 1, durante las 12 semanas, se informaron eventos adversos en 65 (37%) de 174 mujeres en el grupo de fezolinetant 30 mg, 75 (43%) de 173 en el grupo de fezolinetant 45 mg y 78 (45%) de 175 en el grupo de placebo. La cefalea fue el evento adverso más común y se informó en 9 (5%) mujeres que recibieron fezolinetant 30 mg, 11 (6%) que recibieron fezolinetant 45 mg y 13 (7%) que recibieron placebo. Los eventos adversos graves ocurrieron con poca frecuencia, con un total de cinco reportados. Estos eventos fueron: aumento en las pruebas de función hepática ($n=1$) y transaminasas ($n=1$) en el grupo de fezolinetant 30 mg; parestesia ($n=1$) y vena varicosa ($n=1$) en el grupo de fezolinetant 45 mg; y coleditiasis ($n=1$) en el grupo de placebo.

La incidencia de elevaciones de enzimas hepáticas fue baja. En general, los aumentos en alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) fueron asintomáticos; aislados, intermitentes o transitorios; y se resolvieron durante el tratamiento o, en el caso de dos participantes, después de la discontinuación del tratamiento.

En el periodo de extensión, 48 (63%) de 76 participantes en el grupo placebo-fezolinetant 30 mg, 37 (49%) de 76 en el grupo placebo-fezolinetant 45 mg, 108 (62%) de 174 en el grupo fezolinetant 30 mg, y 115 (66%) de 173 en el grupo fezolinetant 45 mg experimentaron al menos un evento adverso grave del tratamiento. Los eventos adversos más comúnmente reportados fueron dolor de cabeza y COVID-19. Las evaluaciones de seguridad hepática mostraron que nueve participantes tuvieron concentraciones de ALT o AST mayores a tres veces el límite superior de lo normal ($n=4$ fezolinetant 30 mg, $n=4$ fezolinetant 45 mg, $n=1$ placebo-fezolinetant 30 mg, $n=0$ placebo-fezolinetant 45 mg), y no hubo casos consistentes con la ley de Hy.

En el SKYLIGHT 2, durante el periodo de 12 semanas, al menos un evento adverso fue reportado por el 40% de las mujeres que recibieron fezolinetant 30 mg, el 36% de las que recibieron fezolinetant 45 mg y el 32% de las que recibieron placebo. La cefalea fue el evento adverso más común en los grupos de fezolinetant y también en el grupo placebo. Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes; estos fueron reportados por el 2%, 1% y 0% de aquellas que recibieron fezolinetant 30 mg, fezolinetant 45 mg y placebo, respectivamente. No hubo eventos graves relacionados con el medicamento. Los eventos que llevaron a la discontinuación fueron no graves, en un 4%. Estos incluyeron fatiga y dolor

orofaríngeo en 1 participante y alexitimia en 1 participante en el grupo de fezolinetant 30 mg. En grupo fezolinetant 45 mg, artralgia en 1 participante; dolor abdominal, hematoquecia, náuseas, vómitos. y colitis en 1 participante; aumento del índice internacional normalizado (INR) en 1 participante; náuseas en 1 participante; y aumento de ALT en 1 participante. En el grupo placebo, 1 participante presentó aumento del apetito y sofocos.

En general, las elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticas e infrecuentes. De los 500 participantes que recibieron el medicamento del estudio, 6 participantes tuvieron valores de ALT más de 3 veces el límite superior de lo normal en los diferentes grupos de tratamiento (2 [fezolinetant 30 mg], 3 [fezolinetant 45 mg], 1 [placebo]). No hubo casos consistentes con la ley de Hy.

En el periodo de extensión, al menos un evento adverso fue experimentado por el 56,6% de las participantes en el grupo placebo/fezolinetant 30 mg, el 60,0% en el grupo placebo/fezolinetant 45 mg, el 64,5% en el grupo de fezolinetant 30 mg, y el 63,5% en el grupo de fezolinetant 45 mg. La COVID-19 y el dolor de cabeza fueron los AE más comúnmente reportados.

En resumen y de forma global, a continuación, se presentan los datos de seguridad combinados de ambos estudios como un análisis integrado. En el periodo de 12 semanas un total de 680 pacientes estuvieron expuestas a fezolinetant (340 en grupo 30mg y 340 en grupo 45 mg) y 342 en el grupo placebo. Los eventos adversos más comunes fueron cefalea (4,6 % fezolinetant vs 5% grupo placebo), infecciones del tracto respiratorio superior (2,2% fezolinetant vs 2,9% grupo placebo), aumento transitorio de glucosa (1,9% fezolinetant vs 0,3% grupo placebo), artralgias (1,8% fezolinetant vs 0,6% grupo placebo), aumento de ALT (1,0% fezolinetant vs 1,2% grupo placebo) e hipertensión (1,0% fezolinetant vs 1,2% grupo placebo). En el periodo de extensión de ambos ensayos, los eventos más comunes fueron cefalea y COVID-19 (3).

El SKYLIGHT 4 es un estudio clínico de fase 3 de 52 semanas, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de grupos paralelos y multicéntrico, específicamente diseñado para investigar la seguridad a largo plazo (incluida la salud ósea) y la salud endometrial de fezolinetant. El criterio de valoración primario fue la frecuencia y gravedad de eventos adversos, el porcentaje de participantes con hiperplasia endometrial y el porcentaje de participantes con malignidad endometrial (4).

Los criterios secundarios fueron el cambio desde el inicio hasta los 12 meses en el grosor endometrial, el porcentaje de participantes con endometrio proliferativo desordenado, el cambio desde el inicio hasta los 12 meses en la densidad mineral ósea (BMD) y el puntaje de trabéculas óseas en la cadera y la columna vertebral.

En total se incluyeron 1.830 participantes en el estudio, 610 en el grupo placebo, 611 en el grupo de fezolinetant 30 mg y 609 en el grupo fezolinetant 45 mg (en total 1220 participantes recibieron fezolinetant). El conjunto de salud endometrial incluyó a 599 participantes (placebo, n=186; fezolinetant 30 mg, n=210; y fezolinetant 45 mg, n=203).

En términos de los criterios de valoración principales, la incidencia de eventos adversos fue comparable entre los grupos de tratamiento. Los eventos adversos más comunes fueron cefalea (8,8% grupo fezolinetant vs 9,2% grupo placebo) y enfermedad por COVID-19 (5,7 vs 6,2%), con una incidencia similar en todos los grupos de tratamiento. Le siguen, por orden de frecuencia, infección del tracto urinario (3,9% fezolinetant vs 3;0% placebo), lumbalgia (3,7% vs 2,1%), diarrea (3,7% vs 2,6%), artralgia (3,3% vs 3,8%), náusea (3,0% vs 2,5%) e insomnio (3,0% vs 1,8%) (3, 4).

En ninguna de las 186 participantes en el grupo de placebo se reportó una hiperplasia endometrial (0 %; límite superior del IC unilateral del 95 % 1,6 %), 0 de 210 en el grupo de fezolinetant de 30 mg (0%; 1,4%), y 1 de 203 en el grupo de fezolinetant de 45 mg (0,5%; 2,3%). Se informó malignidad endometrial en 0 de 186 participantes en el grupo de placebo (0%; límite superior del IC unilateral del 95% 1,6%), 1 de 210 participantes en el grupo de fezolinetant de 30 mg (0,5 %; 2,2%), y 0 de 203 en el grupo de fezolinetant de 45 mg (0%; 1,5%).

No hubo diferencias significativas en el grosor del endometrio medido mediante ecografía transvaginal durante 1 año entre las participantes tratadas con fezolinetant y placebo. Se informó una incidencia baja de fracturas óseas, con incidencias similares en todos los grupos (9 participantes [1,5 %] para fezolinetant 30 mg y 10 participantes [1,6 %] para placebo y fezolinetant 45 mg;). Los cambios en la DMO y la puntuación del hueso trabecular en la cadera y la columna fueron consistentes entre los participantes tratados con placebo y con fezolinetant.

Se observaron elevaciones de ALT o AST más de tres veces el límite superior normal en seis participantes (1,0%) que recibieron placebo, ocho (1,4%) que recibieron 30 mg de fezolinetant y 12 (2,0%) que recibieron fezolinetant 45 mg. No se informaron casos de la ley de Hy (es decir, ninguna lesión hepática grave inducida por fármacos con ALT o AST más de tres veces el límite superior normal y bilirrubina total más de dos veces el límite superior normal, sin elevación de la fosfatasa alcalina y sin otra razón para explicar la combinación). Los aumentos en ALT o AST fueron generalmente asintomáticos y aislados, intermitentes o transitorios y generalmente regresaron a los valores iniciales durante el tratamiento o poco después de la interrupción.

En resumen, aunque el periodo de seguimiento es diferente, de la combinación de los resultados de seguridad de los tres ensayos clínicos se puede determinar que el fezolinetant es un fármaco generalmente bien tolerado. Los eventos adversos más comunes fueron cefalea y alteraciones gastrointestinales que fueron de naturaleza leve o moderada. Además, no se pudieron revelar efectos adversos significativos sobre la seguridad endometrial, hepática y ósea con el uso de fezolinetant. En conclusión, el perfil de seguridad actual de fezolinetant no sugiere problemas importantes de seguridad, sin diferencias relevantes entre las dosis de 30 mg y 45 mg.

Recientemente, la AEMPS ha publicado recomendaciones para prevenir daño hepático dado que se ha notificado una serie de casos de pacientes con enzimas hepáticas elevadas por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad, acompañadas de elevaciones de bilirrubina y/o de la fosfatasa alcalina asociado a signos o síntomas como cansancio, prurito, ictericia, coluria, falta de apetito o dolor abdominal. El Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), establece que se debe realizar un control hepático antes de iniciar el tratamiento, durante los tres primeros meses de tratamiento y seguimiento según criterio clínico, incluido más analíticas y/o suspensión del tratamiento si es necesario. (16)

Discusión

Los SVM asociados a la perimenopausia y menopausia afectan a la mayoría de las mujeres entre 40 a 64 años en todo el mundo, pueden llegar a ser limitantes sobre todo si estos son moderados a graves y frecuentes en el día/noche. Los SVM moderados a graves se caracterizan por sensaciones de calor y sudoración que pueden interferir con las actividades cotidianas. Estos síntomas pueden manifestarse meses o incluso años antes de que ocurra la menopausia y suelen persistir durante un período mediano de aproximadamente 7,4 años (9). El tratamiento de primera línea para mujeres menores de 60 años, dentro de los primeros 10 años del fin de su periodo menstrual y sin contraindicaciones es la THM. Aunque la THM este indicada, existe un porcentaje de pacientes que rechazan el tratamiento por diversos motivos. Cuando esta terapia esta contraindicada (como por ejemplo, cáncer de mama, enfermedad coronaria, tromboembolismo venoso) o las pacientes rechazan el tratamiento, es cuando se puede ofrecer otras opciones terapéuticas (no hormonales) (12).

La opción de tratamiento puede variar entre las guías clínicas y revisiones (10, 12, 15). Estas opciones no tienen la indicación aprobada y se utilizan fuera de indicación. En la guía NICE, se recomienda como primera opción la THM, no recomendando la utilización de ISRS, IRSN o clonidina como primera línea de tratamiento. Hay que considerar que las guías NICE no han sido actualizadas desde diciembre 2019 por lo que no incluye al fezolinetant dentro de estas opciones (10). Las guías americanas, actualizadas en 2023, comentan que la THM continúa siendo el tratamiento más efectivo para los SVM pero que en las mujeres que no pueden o no quieren recibir THM las opciones terapéuticas con mayor nivel científico son ISRN, IRSS, gabapentina y fezolinetant (12). La guía española no se encuentra actualizada desde 2017,

por lo que las recomendaciones son similares a las de la NICE (15). Según las recomendaciones de la Menoguía de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, el fezolinetant se considera una alternativa a la THM (17).

No existen estudios que comparen de forma directa el fezolinetant con el tratamiento de primera línea (THM) ni con otras opciones terapéuticas (ISRS, IRSN, gabapentina, pregabalina) que puedan ayudar a la decisión clínica en la selección de tratamiento en las pacientes. Algunos ensayos clínicos con ISRS e IRSN han presentado mejorías en los síntomas, pero no han demostrado una mejoría en la frecuencia o en la calidad de vida cuando se comparan con placebo. Los ensayos clínicos con gabapentina también fallaron en demostrar diferencias clínicamente significativas en la frecuencia y severidad de los SVM, además que no evaluaron la calidad de vida (6).

En una revisión sistemática de ensayos clínicos (27 regímenes de TH, 8 regímenes de no TH (incluidas las dos dosis de fezolinetant) y placebo) en cuanto a la mejoría en la frecuencia de los SVM, el tratamiento con fezolinetant no demostró diferencias cuando se comparó con THM, sin embargo la dosis de 45 mg de fezolinetant fue significativamente más efectiva cuando se comparó con las otras opciones (paroxetina, desvenlafaxina, gabapentina). En cuanto a la reducción de la gravedad de los SVM, se limita la comparación a seis ensayos clínicos similares a los ensayos SKYLIGHT, encontrando que la dosis de 45mg de fezolinetant fue menos efectiva que THM pero más efectiva que desvenlafaxina (a dosis de 50 mg), pero no a dosis mayores de desvenlafaxina y gabapentina (18). Pero se debe tener en cuenta que dosis mayores de estos fármacos podría aumentar el riesgo de eventos adversos asociados. Esta evidencia indirecta sugiere que el efecto de fezolinetant en la frecuencia de SVM no es diferente a la de THM, además sugiere que fezolinetant puede representar una opción (no hormonal) efectiva en la gravedad de los síntomas.

Los resultados de eficacia de los dos ensayos clínicos pivotaes, SKYLIGHT 1 y SKYLIGHT 2, mostraron una reducción significativa en la frecuencia y gravedad de los SVM en las semanas 4 y 12 para ambas dosis de fezolinetant (30 mg y 45 mg) en comparación con el placebo, con resultados ligeramente mejores para la dosis de 45 mg. Lo que sugiere que puede ser una opción terapéutica en la frecuencia y gravedad de los SVM moderado-graves.

En un reciente análisis de datos agrupados de estos ensayos clínicos, se evidenció que una mayor proporción de participantes tratadas con fezolinetant versus placebo tuvieron una reducción $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ o 100% en la frecuencia de SVM desde el inicio hasta las semanas 4 y 12. Fezolinetant, además se asoció con una mejoría clínicamente significativa en la puntuación total del PROMIS SD SF 8b y MENQoL (19). Estos resultados agrupados, refuerzan los resultados individuales de ambos ensayos clínicos. En un estudio de datos derivados de los dos ensayos clínicos pivotaes, se demostró que el grupo de pacientes de fezolinetant presentó cambios en las puntuaciones del cuestionario de afectación y productividad laboral (WPAI, del inglés, *Work Productivity and Activity Impairment*). El absentismo laboral mejoró en todos los grupos de tratamiento en la semana 4, pero solo en el grupo de fezolinetant 45 mg en la semana 12, mientras que los puntajes medios empeoraron en el grupo placebo (20).

En otro metaanálisis, en comparación con placebo, en el seguimiento de 12 semanas, fezolinetant redujo significativamente la frecuencia diaria de SVM moderados a severos (diferencia de medias ponderada [wMD] - 2,36; intervalo de confianza del 95% [ic] - 2,92, -1,81) y la gravedad diaria de SVM moderados a severos (wMD -0,22; ic del 95% -0,31, -0,13). Además, fezolinetant mejoró significativamente la calidad de vida (wMD -0,42; ic del 95% -0,58, -0,26) y los trastornos del sueño (wMD -1,10; ic del 95% -1,96, -0,24). No hubo diferencias significativas entre los grupos en eventos adversos (21). Estos hallazgos refuerzan la eficacia y seguridad del fezolinetant para el tratamiento del SVM relacionado con la menopausia.

Recientemente se ha publicado el estudio Daylight (22), estudio fase IIIb, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico, en el que fezolinetant 45 mg administrado por vía oral una vez al día fue eficaz en el tratamiento de los SVM de moderados a graves asociados a la menopausia en mujeres de ≥ 40 a ≤ 65 años consideradas no candidatas para recibir THM durante un periodo de 24 semanas. El 11 % de la población de estudio tenían contraindicaciones al THM, el 15% habían dejado el THM por alguna razón médica, el 36% tenía alguna condición médica que requería precaución de uso para el THM y el 37% eran reacias al uso del THM.

En cuanto a la seguridad, los resultados de los ensayos clínicos, incluido el seguimiento a largo plazo de 52 semanas, indican que el fezolinetant es un fármaco bien tolerado con un perfil de seguridad aceptable. Los eventos adversos más comunes fueron cefalea, COVID-19, alternaciones gastrointestinales (náusea, diarrea) y artralgias, todos fueron leves a moderados. Aunque la cefalea se detectó en los ensayos clínicos, esta tiene una frecuencia muy similar al placebo. También se detectó un aumento transitorio en la glucosa y en los niveles de AST/ALT pero sin repercusión en la función hepática.

Los resultados de seguridad a largo plazo del SKYLIGHT 4 aportan información adicional importante. En cuanto a la evaluación de la seguridad ósea, no se encontraron cambios clínicamente relevantes en la densidad mineral ósea ni en la puntuación del hueso trabecular en la cadera y la columna. Para la seguridad endometrial, no se encontraron cambios clínicamente significativos en el grosor endometrial (cambio del basal a la semana 52). Además no hubo un aumento en la incidencia de hiperplasia endometrial.

Recientemente se han notificado casos con elevaciones de las enzimas hepáticas y algunos acompañados de signos y síntomas de daño hepático, aunque estas ya estaban descritas en los ensayos clínicos. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento, sobre todo en pacientes con alteraciones de las enzimas hepáticas ya conocidas y llevar un control clínico al inicio y durante el tratamiento.

Tendiendo en cuentas los resultados de eficacia y seguridad de los tres ensayos clínicos del fezolinetant, que no existe un consenso definido para las opciones terapéuticas y de que no existen comparaciones directas, el fezolinetant puede ser una opción de tratamiento viable para los SVM moderado a graves en contexto de perimenopausia y menopausia.

Conclusión

Fezolinetant es el primer fármaco de su tipo, es un antagonista selectivo no hormonal del receptor de neuroquinina. Fezolinetant inhibe la unión de la neuroquinina B a la neurona KNDy para ayudar a restaurar el equilibrio y la actividad neuronal en el centro termorregulador del hipotálamo. En tres ensayos clínicos el tratamiento con fezolinetant a dosis de 45 mg ha demostrado beneficios clínicamente relevantes en la reducción de la frecuencia y gravedad de los SVM moderados a graves asociados a la menopausia. Además de una mejoría en la calidad de vida. El tratamiento con fezolinetant a dosis de 45 mg fue generalmente bien tolerado, los eventos adversos más comunes fueron las alteraciones gastrointestinales y el insomnio. Debido a la notificación de casos de alteraciones en las enzimas hepáticas se recomienda llevar un control y seguimiento clínico de las pacientes durante el tratamiento.

En conclusión, fezolinetant se considera una opción adecuada para el tratamiento de los SVM de moderados a graves asociados a la perimenopausia y menopausia, en mujeres que no puedan o no quieran recibir THM. En cuanto a la comparación con el resto de las opciones terapéuticas como ISRS, IRSN, gabapentina y pregabalina, el fezolinetant es el único fármaco que tiene la indicación aprobada para SVM pero es difícil establecer un posicionamiento de uno sobre otro ya que no existen estudios comparativos directos entre ellos.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Lucía Arellano. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico de Barcelona.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura 1. Diseño del SKYLIGHT 2 extensible para el SKYLIGHT 1.

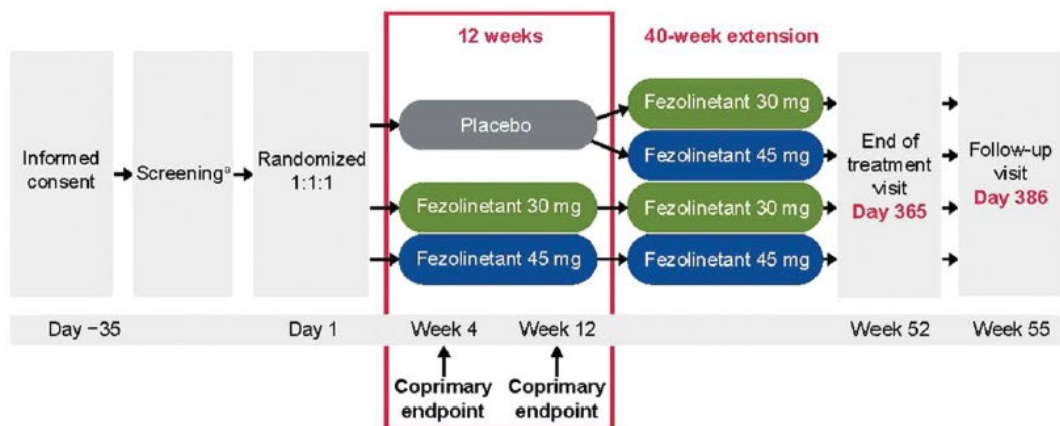
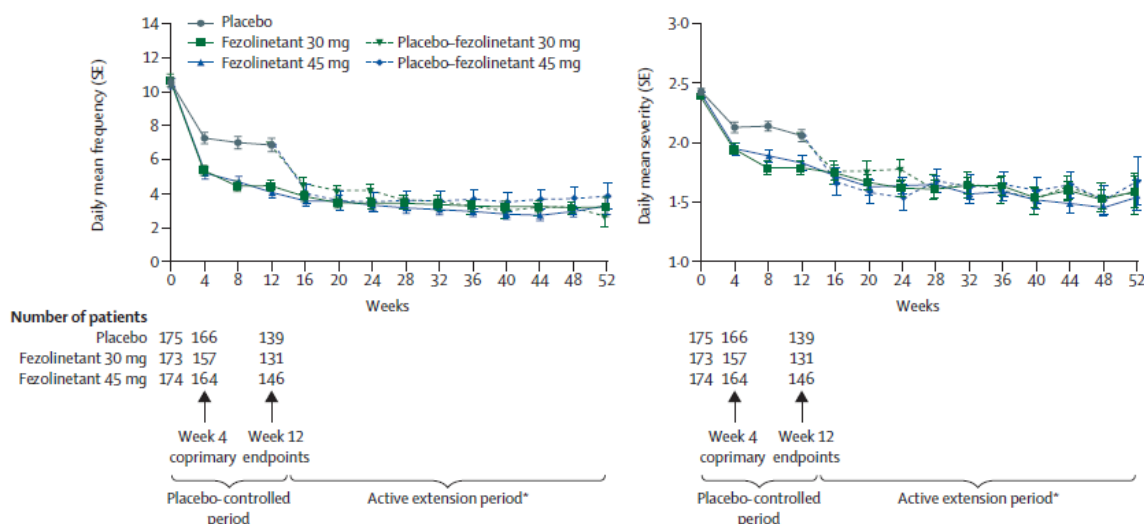
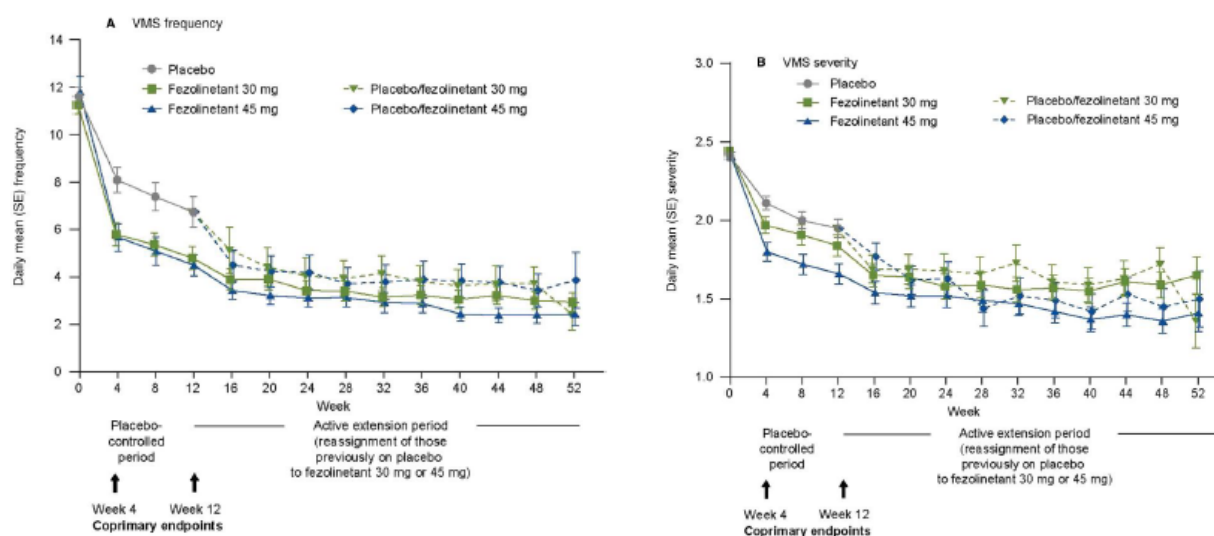


Figura 2. Resultados del SKYLIGHT 1 incluyendo el período de extensión



Resultados del período de extensión que muestran cambios en la frecuencia y la gravedad de los síntomas vasomotores de moderados a graves durante el tratamiento de 52 semanas en el conjunto de análisis completo con al menos una dosis de fezolinetant y en el conjunto de análisis completo: fezolinetant. exposición (es decir, los dos grupos de fezolinetant que continuaron el tratamiento y el grupo de placebo que fue reasignado al azar a 30 mg o 45 mg de fezolinetant).

Figura 3. Resultados del SKYLIGHT 2 incluyendo el período de extensión



Frecuencia y severidad media de los SVM moderado y severos durante el periodo de tratamiento de 52 semanas. Cuando las mujeres fueron reasignadas aleatoriamente a recibir fezolinetant 30 mg o 45 mg, se observó una reducción rápida en la frecuencia y gravedad de los SVM; esto se observó ya en la semana 1 de tratamiento y se mantuvo durante el período controlado con placebo de 12 semanas.

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales opciones terapéuticas para el tratamiento de los SVM de moderados a graves asociados a la menopausia.

Nombre	Fezolinetant	THM	ISRS o IRNS*	Gabapentina o Pregabalina*
Presentación	Comprimidos 45 mg	Diferentes presentaciones: - Estradiol oral, subcutánea o transdérmica. - Progesterona y derivados: oral o vía vaginal - Derivados de la testosterona: oral - Andrógenos: oral, dérmica (percutánea, transdérmica), parenteral (intramuscular y subcutánea)	ISRS: Venlafaxina: Comprimidos de liberación prolongada: 37.5 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg ISRS: Paroxetina: Comprimidos recubiertos con película: 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg. Comprimidos de liberación prolongada: 12.5 mg, 25 mg.	Gabapentina: comprimidos 600, 800 mg. Cápsulas: 100, 300, 400 mg. Pregabalina: Cápsulas: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg.
Posología	45 mg una vez al día	Diferentes posologías como monoterapia (estradiol, progestágeno o testosterona) o como terapia combinada (estrógenos + progestágenos)	Son generalmente menores que las indicadas para sus usos originales como depresión, ansiedad: - Venlafaxina: Dosis inicial: 37.5 mg/día, ajustable según necesidad hasta 75 mg/día. - Paroxetina: Dosis inicial típica: 10-20 mg/día, ajustable según necesidad y tolerancia.	Son generalmente menores que las indicadas para sus usos originales como epilepsia o dolor neuropático: - Gabapentina: Dosis inicial habitual: 300 mg/día, ajustable hasta 900 mg/día. - Pregabalina: Dosis inicial habitual: 75 mg/día, ajustable hasta 150 mg/día según tolerancia.
Indicación aprobada	Tratamiento de los síntomas vasomotores de moderados a graves asociados a la menopausia	Tratamiento de los síntomas relacionados con la pérdida de hormonas en la menopausia, tales como sofocos, sudores nocturnos y sequedad vaginal entre otros.	Venlafaxina: Tratamiento de episodios de depresión mayor, Trastorno de ansiedad generalizada, Trastorno de ansiedad social, Trastorno de pánico. Paroxetina: trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático.	Gabapentina: epilepsia, dolor neuropático. Pregabalina: Dolor neuropático, epilepsia, trastorno de ansiedad generalizada en adultos.
Efectos adversos (EA)	Elevación de ALT y AST. Insomnio, Cefalea. Diarrea y dolor abdominal	Los más frecuentes, derivados de la administración de estrógenos, son: mastodinia, síndrome premenstrual,	Más frecuentes: Náuseas, insomnio, sequedad de boca, cambios en el apetito, disfunción sexual.	Más frecuentes: Somnolencia, mareos, confusión, ataxia, aumento de peso

		parestias y cefaleas. El sangrado vaginal es un efecto derivado propiamente de la THS. Mayor riesgo de tromboembolismo venoso. La TH (principalmente la terapia combinada con progestágenos) se asocia con un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama cuando se utiliza a largo plazo (a partir 5 años de tratamiento); este riesgo desaparece paulatinamente tras la suspensión del tratamiento. La administración exclusiva de estrógenos sin asociarlos a progestágenos aumenta el riesgo de padecer cáncer de endometrio.		
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activos o algunos de los excipientes. Uso concomitante de inhibidores moderados o potentes de CYP1A2.	Antecedentes de cáncer de mama, enfermedad coronaria, eventos tromboembólicos venosos o accidentes cerebrovasculares, enfermedad hepática activa, sangrado vaginal inexplicable, alto riesgo de cáncer de endometrio o accidente isquémico transitorio	Venlafaxina: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Uso concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Paroxetina: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Uso concomitante IMAO. Tratamiento concomitante con tioridazina.	Gabapentina: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Pregabalina: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

* Uso fuera de indicación (off-label) para síntomas asociados a la peri o menopausia.

Referencias

- Menopausia. Definición. Organización Mundial de la Salud, OMS. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/menopause>
- Hickey M, Basu P, Sassarini J, Stegmann ME, Weiderpass E, Nakawala Chilowa K, et al. Managing menopause after cancer. *Lancet*. 2024 Mar 9;403(10430):984-996. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02802-7. Epub 2024 Mar 5.
- Committee for medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA. Assessment report: Fezolinetant. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veoza>
- Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W, English M, Franklin C, Valluri U, Ottery FD. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2023 Apr 1;141(4):737-747. doi: 10.1097/AOG.0000000000005114. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36897180; PMCID: PMC10026946.
- Baquedano L, Coronado P, De la Viuda E, Sánchez S, Otero B, Ramírez I, Llana P, Mendoza N. Population-based survey on menopausal symptoms and treatment use. *Climacteric*. 2023 Feb;26(1):47-54. doi: 10.1080/13697137.2022.2139598
- Beaudoin FL, McQueen RB, Wright A, Yeung K, Moradi A, Herron-Smith S, Gutierrez E, Rind DM, Pearson SD, Lin GA. Fezolinetant for Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated with Menopause: Effectiveness and Value; Final Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, January 23, 2023. <https://icer.org/assessment/vasomotor-symptoms-menopause-2022/#overview>
- 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. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00085-5. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36924778.
- Shiozawa A, Mancuso S, Young C, Friderici J, Tran S, Trenz HM. Comparison of Healthcare Costs for Women with Treated Versus Untreated Vasomotor Symptoms Due to Menopause. *Adv Ther*. 2024 May;41(5):1885-1895. doi: 10.1007/s12325-024-02821-0
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, Hess R, Joffe H, Kravitz HM, Tepper PG, Thurston RC; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015 Apr;175(4):531-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063. PMID: 25686030; PMCID: PMC4433164
- Menopause: diagnosis and management. NICE guidelines. Updated: 05 December 2019. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>
- Nappi RE, Siddiqui E, Todorova L, Rea C, Gemmen E, Schultz NM. Prevalence and quality-of-life burden of vasomotor symptoms associated with menopause: A European cross-sectional survey. *Maturitas*. 2023 Jan;167:66-74. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.09.006
- "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.
- FICHA TÉCNICA VEOZA 45 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1231771001/FT_1231771001.html
- 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. doi: 10.1210/clinem/dgad058. PMID: 36734148; PMCID: PMC10348473.
- Guías de Práctica Clínica en el SNS: Guía de Práctica Clínica sobre el abordaje de síntomas vasomotores y vaginales asociados a la menopausia y la postmenopausia. 2017. ISBN: 987-84-694-8236-0
- Nota de seguridad: Fezolinetant: nuevas recomendaciones para prevenir el daño hepático. Fecha de publicación: 02 de diciembre de 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/fezolinetant-veoza-nuevas-recomendaciones-para-prevenir-el-dano-hepatico/#>.
- Fasero M, Sanchez M, Baquedano L, Gippini I, Fuentes D, Navarro C, Beltrán E, Lilue M, Porcel I, Pingarrón C, Herrero M, Romero P, Ortega T, Carretero E, Palacios S, Mendoza N, Coronado PJ. Management of menopausal hot flashes. Recommendations from the Spanish Menopause Society. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2025 Jan 23;25:100366. doi: 10.1016/j.eurox.2025.100366
- Morga A, Ajmera M, Gao E, Patterson-Lomba O, Zhao A, Mancuso S, Siddiqui E, Kagan R. Systematic review and network meta-analysis comparing the efficacy of fezolinetant with hormone and nonhormone therapies for treatment of vasomotor symptoms due to menopause. *Menopause*. 2024 Jan 1;31(1):68-76. doi: 10.1097/GME.0000000000002281. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38016166.
- Nappi June 2024: Nappi RE, Johnson KA, Stute P, Blogg M, English M, Morga A, Scrine L, Siddiqui E, Ottery FD. Treating moderate-to-severe menopausal vasomotor symptoms with fezolinetant: analysis of responders using pooled data from two phase 3 studies (SKYLIGHT 1 and 2). *Menopause*. 2024 Jun 1;31(6):512-521. doi: 10.1097/GME.0000000000002354. Epub 2024 Apr 16. PMID: 38626380.
- Cano A, Nappi RE, Santoro N, Stute P, Blogg M, English ML, Morga A, Scrine L, Siddiqui E, Ottery FD. Fezolinetant impact on health-related quality of life for vasomotor symptoms due to the menopause: Pooled data from SKYLIGHT 1 and SKYLIGHT 2 randomised controlled trials. *BJOG*. 2024 Aug;131(9):1296-1305. doi: 10.1111/1471-0528.17773
- Chavez MP, Pasqualotto E, Ferreira ROM, Hohl A, de Moraes FCA, Schmidt PHS, Rodrigues ALSO, de Sa JR. Fezolinetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 2024 Jun;27(3):245-254. doi: 10.1080/13697137.2024.2334083. Epub 2024 Apr 15. PMID: 38619017.

22. Schaudig K, et al. Efficacy and safety of fezolinetant for moderate-severe vasomotor symptoms associated with menopause in individuals unsuitable for hormone therapy: phase 3b randomised controlled trial. BMJ 2024; Nov 18:387:e079525.