



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Veozą (fezolinetant)
we wskazaniu:**

**leczenie umiarkowanych do ciężkich
objawów naczynioruchowych związanych
z menopauzą u pacjentek w trakcie
profilaktycznej antyestrogenowej
hormonoterapii w oparciu o tamoksyfen
z powodu przedinwazyjnego raka piersi.**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.36.2024

Data ukończenia: 28 listopada 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in. o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902 z późn. zm) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: firmy farmaceutyczne, których dane m.in o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT/ ALT	Aminotransferaza Alaninowa
AspAT/ ALS	Aminotransferaza asparaginianowa
BD	Dawkowanie dwa razy na dobę
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej (AOTMiT)
CBT	Terapia poznawczo-behawioralna (ang. <i>cognitive behavioral therapy</i>)
CYP450	Cytochrom P450
E2	Estradiol
ET	Terapia Estrogenowa
FDA	Federalna Agencja Leków
G-BA	Der Gemeinsame Bundesausschuss
GnRH	Gonadoliberyna
HTA	Health Technology Assessment
HT/HTZ	Hormono Terapia/ Terapia Hormono Zastępcza
ICD-10	International Classification of Diseases
IS	Istotność statystyczna
LH	hormon luteinizujący
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
nie-HT	Terapie nie hormonalne na VMS
NK3	Selektywny antagonist receptor neurokininy 3
NKB	Neurokinina B
PLC	Placebo
RCT	Badanie randomizowane
SMC	Scottish Medicines Consortium
SNRI	Selektywne inhibitory wychwytu noradrenaliny
SSRI	Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.)
QD	Dawkowanie raz na dobę
VMS	Objaw naczynioruchowe (ang. <i>vasomotor symptom</i>)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	9
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	10
4.1. Technologia oceniana – opis	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	11
5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	12
6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	16
7. Alternatywne technologie medyczne	17
8. Wskazanie dowodów naukowych	18
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	18
8.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	20
8.2.1. Wynik przeglądu systematycznego	20
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 27	
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	27
9.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	27
10. Kluczowe informacje i wnioski	28
11. Źródła.....	30
12. Załączniki.....	31
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	31

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	17.10.2024
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.1180.2024.1.AB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

produkt leczniczy: Veozza, Fezolinetantum, tabletki powlekane, 45 mg we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych (ang. *vasomotor symptom*, VMS) związanych z menopauzą u pacjentek w trakcie profilaktycznej antyestrogenowej hormonoterapii w oparciu o tamoksyfen z powodu przedinwazyjnego raka piersi, sprowadzane z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Veozza, Fezolinetantum, tabletki powlekane, 45 mg

Do finansowania we wskazaniu:

- leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych (ang. *vasomotor symptom*, VMS) związanych z menopauzą u pacjentek w trakcie profilaktycznej antyestrogenowej hormonoterapii w oparciu o tamoksyfen z powodu przedinwazyjnego raka piersi.
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.06.2024 r., znak PLD.45340.1180.2024.AD (data wpływu do AOTMiT: 11.06.2024 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Veozza, Fezolinetantum, tabletki powlekane, 45 mg;

we wskazaniu:

- leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych (ang. *vasomotor symptom*, VMS) związanych z menopauzą u pacjentek w trakcie profilaktycznej antyestrogenowej hormonoterapii w oparciu o tamoksyfen z powodu przedinwazyjnego raka piersi;

sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Nie odnaleziono szczegółowych informacji na temat problemu zdrowotnego zgodnego z przedmiotowym zleceniem: pacjentek z objawami naczynioruchowymi, związanymi z menopauzą, w trakcie profilaktycznej antyestrogenowej hormonoterapii w oparciu o tamoksyfen z powodu przedinwazyjnego raka piersi.

W związku z powyższym poniżej przedstawiono informacje dla szerszego zagadnienia: objawów naczynioruchowych.

Definicja

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych:

- N95. 1 - Stany związane z menopauzą i klimakterium u kobiet

Źródło: <http://jgp.uhc.com.pl/doc/31.5/icd10/N95.1.html> [dostęp: 22.08.2024 r.]

Etiopatogeneza

Etiopatogeneza objawów naczynioruchowych nie jest do końca wyjaśniona.

Występowanie uderzeń gorąca ma nierozdzielny związek z podwzgórzem i przetrwałym zmniejszeniem stężenia estradiolu (E2). Ponieważ zarówno dziewczynki przed dojrzewaniem, jak i kobiety z hipostrogenizmem (dysgenezją gonad) nie wykazują podobnych objawów, a objawy naczynioruchowe pojawiają się dopiero po odstawieniu estrogenów egzogennych, przyjmuje się, że musi nastąpić nagły spadek działania hormonu.

Konsekwencją niedoboru estrogenów jest zaburzenie regulacji neurotransmiterów i neuromodulatorów, takich jak: noradrenalina, dopamina, serotonina czy endorfiny. Zmniejszenie stężenia estrogenów powoduje spadek w tkance nerwowej konwersji tyrozyny do noradrenaliny i powstały jej nadmiar pobudza pulsacyjne wydzielanie gonadoliberyny (gonadotropin-releasing hormone – GnRH) przez podwzgórze i zwiększone stężenie hormonu luteinizującego (luteinizing hormone – LH). Napad zbiega się z wyrzutem LH i jest poprzedzony subiektywnym odczuciem zapowiadającym uderzenie gorąca. Następnie pojawia się wzrost ciepłoty całego ciała, a towarzyszą mu zmiany przewodnictwa skóry. Proces ten rozpoczyna się od zaburzeń ośrodka termoregulacji, a w konsekwencji prowadzi do obniżenia progu potliwości lub wzrostu progu drżeń. W dalszej kolejności podstawowa temperatura ciała obniża się. Uderzenie gorąca nie jest procesem eliminacji nagromadzonego ciepła, lecz nadmiernym pobudzeniem mechanizmów regulujących ciepłotę.

Stres jest czynnikiem przyspieszającym wystąpienie objawów naczynioruchowych. Przypuszcza się, że może być to wynikiem zwiększonego wydzielania substancji neuroendokrynnych, które wpływają na procesy termoregulacji na poziomie podwzgórza. Zwiększenie stężenia noradrenaliny, które obserwuje się zarówno przed napadem, jak i w trakcie jego trwania, sugeruje, że uderzenia gorąca mogą pojawiać się w wyniku zaburzonej równowagi w autonomicznym układzie nerwowym. Układ przywspółczulny chroniący organizm przed stresem w tych warunkach może nie zrównoważyć zwiększonej aktywacji współczulnego układu nerwowego.

W niektórych badaniach podkreśla się również znaczenie zwiększonego stężenia kortyzolu w okresie pomenopauzalnym, który związany jest ze zwiększeniem stężenia adrenaliny i noradrenaliny oraz gwałtowniejszymi objawami naczynioruchowymi. Może więc wskazywać na zaburzenie równowagi autonomicznego układu nerwowego. Uderzeniom gorąca często towarzyszy przyspieszenie akcji serca, co wydaje się konsekwencją zwiększonego wyrzutu adrenaliny i noradrenaliny w czasie napadu. Po 30–60s następuje nagłe ich zmniejszenie, co powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych i zwiększenie przepływu krwi.

Badania na zwierzętach sugerują, że w patogenezie uderzeń gorąca mogą odgrywać rolę beta-endorfiny. Jednak podanie naloksonu (antagonisty opiatów) kobietom po menopauzie nie zawsze zmniejszało częstość uderzeń gorąca czy pulsów LH.

Epidemiologia

Ostatnie krwawienie miesięczne występuje średnio między 50. a 52. r.ż. W 2000 r. średnia długość życia kobiet wynosiła ok. 80 lat, a w 1900 r. – tylko 49 lat. W związku z wydłużaniem życia stajemy się społeczeństwem starzejącym się, a 1/3 życia współczesnych kobiet przypada na okres pomenopauzalny. W USA w 2021 r. 5 mln kobiet osiągnie wiek menopauzalny. Około 80% kobiet w tym czasie skarży się na uderzenia gorąca czy nocne poty.

Objawy naczynioruchowe utrzymują się u 60–80% pacjentek po menopauzie. Częściej pojawiają się u kobiet z zespołem napięcia przedmiesiączkowego. U 60% kobiet utrzymują się krócej niż 7 lat, ale u 15% występują nawet ponad 10 lat.

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy wazomotoryczne są najczęstszymi dolegliwościami okresu menopauzalnego. W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę, oprócz typowych uderzeń gorąca związanych z wczesnym okresem okołomenopauzalnym czy przedwczesnym wygasaniem czynności hormonalnej jajników, również choroby tarczycy, guz chromochłonny nadnerczy, guz trzustki, rakowiaka czy zaburzenia natury emocjonalnej.

Najbardziej uciążliwe objawy to uderzenia gorąca i zlewne poty. Często tym dolegliwościom towarzyszą kołatania serca, trudności w zapamiętywaniu i koncentracji, bezsenność oraz stany obniżonego nastroju. Uderzenia gorąca występują jako nagłe uczucie gorąca na twarzy, szyi, klatce piersiowej, po którym pojawia się obfite pocenie się.

Dolegliwości trwają od kilku sekund do kilkunastu minut, mogą nawracać. Uderzenia gorąca są częste w nocy (budzą ze snu) i nasilają się pod wpływem sytuacji stresowych, wysokiej temperatury czy gorących pokarmów. Obiektywizacja nasilenia objawów wypadowych jest możliwa dzięki tzw. indeksom menopauzalnym, wśród których najbardziej znany to indeks Blatta-Kuppermana, oraz nowsza skala Greene'a. Pozwalają one na wstępną ocenę intensywności objawów oraz ocenę skuteczności leczenia hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). Dolegliwości naczynioruchowe zaburzają dotychczasowy styl życia pacjentek menopauzalnych, prowadząc często do stanów depresyjnych, oraz pogarszają jakość życia. Właśnie te dolegliwości okresu klimakterium najczęściej skłaniają kobiety do szukania pomocy lekarskiej.

Leczenie

Hormonalna terapia zastępcza

Jednym z głównych wskazań do rozpoczęcia systemowej terapii estrogenowej (estrogen therapy – ET) lub w połączeniu z progestagenem są umiarkowane lub ciężkie objawy naczynioruchowe. W celu łagodzenia objawów wypadowych zaleca się równoległe zmianę trybu życia. Zachęca się pacjentki do regularnych ćwiczeń fizycznych, ograniczania używek (palenia papierosów, spożywania alkoholu), redukcji masy ciała i unikania sytuacji stresowych.

W eliminacji objawów naczynioruchowych najskuteczniejsza jest terapia samymi estrogenami, ale u kobiet z zachowaną macicą konieczne jest podawanie progestagenów. Chroni to kobietę przed patologicznymi rozrostami endometrium, mogącymi skutkować wystąpieniem raka endometrium. Uzyskanie zadowalającej redukcji lub ustąpienia objawów naczynioruchowych nie wymaga w większości przypadków zastosowania dużych dawek estrogenów.

Tibolon

Alternatywą dla długoletniego stosowania EPT może być tibolon, z którego powstają w organizmie trzy metabolity wykazujące aktywność estrogenową, progestagenną i androgenną. Tibolon wykazuje porównywalną z EPT skuteczność w leczeniu zarówno uderzeń gorąca, nocnych potów, jak i zmian atroficznym pochwy. Dzięki działaniu androgennemu w połączeniu ze zmniejszeniem stężenia białka wiążącego hormony płciowe (sex hormone binding globulin – SHBG) powoduje zwiększenie stężenia testosteronu i w tym mechanizmie zwiększa libido u kobiet.

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

Opcją terapeutyczną dla pacjentek, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania HTZ, mogą być selektywne inhibitory wychwyty serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI) i noradrenaliny (selective noradrenaline reuptake inhibitors – SNRI).

Gabapentyna

Lek przeciwpadaczkowy gabapentyna wykazuje skuteczność w redukcji uderzeń gorąca.

Źródło: Sobstyl 2011

3.2. Liczebność populacji

Liczebność na podstawie danych epidemiologicznych

Menopauza występuje u wszystkich kobiet średnio między 50. a 52. r.ż. Około 80% kobiet w tym czasie skarży się na uderzenia gorąca czy nocne poty. Nie są dostępne szczegółowe dane dla populacji polskiej, wskazujące u jakiego odsetka mają one nasilenie umiarkowane do ciężkich.

Brak danych epidemiologicznych, dotyczących populacji pacjentek z objawami naczynioruchowymi, związanymi z menopauzą u pacjentek w trakcie profilaktycznej antyestrogenowej hormonoterapii w oparciu o tamoksyfen z powodu przedinwazyjnego raka piersi.

Liczebność populacji wskazana w zleceniu MZ

Dla produktu leczniczego Veozą w przedmiotowym wskazaniu nie wydano dotychczas zgody na refundację. W ocenianym zleceniu nie wskazano danych dotyczących liczby wniosków.

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt leczniczy Veozza nie znajdują się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Veozza

Nazwa leku	Veozza (fezolinetant)
Podmiot odpowiedzialny	Astellas Pharma Europe B.V.
Postać i droga podania	Tabletka powlekana (tabletka), podanie doustne
Klasyfikacja	kod ATC: G02CX06; Inne leki ginekologiczne, inne leki ginekologiczne
Wskazania	Produkt leczniczy Veozza jest wskazany do leczenia umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych (ang. vasomotor symptom, VMS) związanych z menopauzą.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 45 mg raz na dobę. Należy okresowo oceniać korzyści z długoterminowego leczenia, ponieważ czas trwania VMS może różnić się zależnie od pacjentki.
Przeciwwskazania i środki ostrożności	<p><u>Przeciwwskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Jednoczesne stosowanie umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP1A2 Stwierdzona lub podejrzana ciąża <p><u>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:</u></p> <p>Badanie/konsultacja medyczna - Przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia produktem leczniczym Veozza należy przeprowadzić dokładne rozpoznanie i pełny wywiad medyczny (w tym wywiad rodzinny). W trakcie leczenia należy przeprowadzać okresowe kontrole zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.</p> <p>Choroba wątroby - Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Veozza u osób z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby klasy B (umiarkowanymi) lub C (ciężkimi) w skali Childa-Pugha.</p> <p>Zwiększenia aktywności AlAT i AspAT - Wyniki testów wątrobowych wskazujące na ostrą niewydolność wątroby mogą wymusić odstawienie produktu leczniczego Veozza do czasu powrotu wyników do normy.</p> <p>Stwierdzony lub wcześniejszy rak piersi bądź nowotwory złośliwe zależne od estrogenów - nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Veozza w grupie pacjentek z aktywnymi nowotworami, ponieważ nie są znane bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność. Decyzję o leczeniu produktem leczniczym Veozza kobiet, które zakończyły leczenie onkologiczne, należy podjąć po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka dla każdej z nich.</p> <p>Jednoczesne stosowanie hormonalnej terapii zastępczej estrogenami (z wyjątkiem miejscowych produktów dopochwowych) - Nie badano jednoczesnego stosowania fezolinetantu i hormonalnej terapii zastępczej estrogenami i dlatego nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.</p> <p>Drgawki lub inne zaburzenia drgawkowe - Decyzję o leczeniu tych kobiet produktem leczniczym Veozza należy podjąć po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka dla każdej z nich.</p>
Mechanizm działania	Fezolinetant jest niehormonalnym, selektywnym antagonistą receptora neurokininy 3 (NK3). Blokuje wiązanie neurokininy B (NKB) na neuronie kisspeptyny/neurokininy B/dynorfiny (KNDy), co jak się postuluje przywraca równowagę aktywności neuronalnej KNDy w ośrodku termoregulacyjnym podwzgórza.

Źródło: Veozza ChPL

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Lek Veozza, zawierający substancję czynną fezolinetant, w postaci tabletek 45 mg, był oceniany przez Agencję we wskazaniu:

- leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą.

Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości (STR nr: 88/2024 z dnia 02.09.2024), jak i Rekomendacja Prezesa (REK nr: 91/2024 z dnia 06.09.2024) były negatywne.

5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniu 20.11.2024 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- wyszukiwarka <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych dotyczących terapii objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą, występujących w trakcie profilaktycznej antyestrogenowej hormonoterapii w oparciu o tamoksyfen z powodu przedinwazyjnego raka piersi.

Poniżej przedstawiono opis rekomendacji dotyczących szerszej populacji chorych: pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich objawów naczynioruchowych, związanych z menopauzą. Poniższe wytyczne zostały wcześniej uwzględnione w raporcie Agencji nr: OT.4211.21.2024.

W żadnej rekomendacji nie przedstawiono typowych zaleceń, dotyczących preferowanych schematów leczenia, linii terapii. Odnalezione rekomendacje mają postać opisową.

We wszystkich odnalezionych dokumentach odniesiono się do wnioskowanej technologii medycznej. Przedstawiono informacje o wynikach dotychczasowych badań klinicznych i opisano ją jako jedną ze skutecznych i bezpiecznych opcji leczenia VMS.

Podstawową metodą leczenia pacjentów z VMS jest zastosowanie różnorodnych schematów hormonoterapii (HT), zwykle opartych na różnych związkach estrogenów. U pacjentów z przeciwwskazaniami do HT stosuje się leki z grupy: selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), gabapentynoidy, oksybutyninę i klonidyna. Stosuje się również interwencje niefarmakologiczne obejmujące terapie behawioralno-kognitywną, zmianę stylu życia, odchudzanie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Khan 2023 (USA)	<p><u>Wytyczne dotyczące aktualnie dostępnych sposobów terapii objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą</u></p> <p>W dokumencie nie przedstawiono typowych rekomendacji, zalecenia miały postać opisową. Poniżej przedstawiono informacje na temat wszystkich dostępnych sposobów terapii.</p> <p><u>Nowe i innowacyjne terapie</u></p> <p><u>Antagoniści neurokininy B (antagoniści NK3R) - W 12-tygodniowym badaniu z podwójnie ślepa próba porównującym różne dawki fezolinetantu (15, 30, 60 lub 90 mg dwa razy dziennie lub 30, 60 lub 120 mg dziennie) z placebo, 93% kobiet w ramieniu z aktywnym lekiem wykazało poprawę w zakresie umiarkowanego do ciężkiego VMS w porównaniu do 39% kobiet otrzymujących placebo. Średni czas trwania leczenia w celu osiągnięcia 50% redukcji VMS wynosił około 8,4 dnia dla dawki 15 mg BID i 2,2 dnia dla dawki 90 mg BID, w porównaniu do średnio 6 do 8 tygodni dla HT, aby zapewnić odpowiednie złagodzenie objawów. Zdarzenia niepożądane były na ogół łagodne i nie zależały od dawki, a najczęstsze z nich to: nudności, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, biegunka, zakażenie dróg moczowych i kaszel.</u></p> <p>Estetrol (E4) - jest to naturalny ludzki estrogen płodowy o selektywnym działaniu w tkankach, który działa poprzez aktywację jądrowego receptora estrogenowego α (ERα), prowadząc do kaskady aktywatorów i represorów koregulatorów podobnych do estradiolu (E2) i estriolu (E3), ale w innym schemacie niż tamoksyfen lub raloksyfen. We wczesnym badaniu na ludziach oceniającym eskalację dawek E4 od 2 mg do 10 mg przez okres 8 tygodni, stosowanie E4 było bezpieczne – nie wykazano występowania zdarzeń niepożądanych. Chociaż częstotliwość VMS była zmniejszona już przy 2 mg E4, dawka minimum 15 mg była potrzebna do zmniejszenia nasilenia VMS. Obecnie sprzedawany jako środek antykoncepcyjny, możliwość poprawy profilu bezpieczeństwa w porównaniu z E2 sprawia, że E4 jest obiecującą opcją na przyszłość w leczeniu VMS.</p> <p><u>Terapia hormonalna</u></p> <p>Terapia hormonalna (HT, ang. <i>hormone therapy</i>) jest najbardziej skuteczną opcją leczenia objawów naczynioruchowych (VMS, ang. <i>vasomotor symptoms</i>) związanych z menopauzą. Jej zastosowanie zmniejsza ich częstotliwość i nasilenie o 90% w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia terapii. Zwykle są dobrze tolerowane. Najczęstsze ostre działania niepożądane, w szczególności terapii estrogenowej, to ból piersi i krwawienie z macicy.</p> <p><u>Terapie niehormonalne</u></p> <p>Chociaż HT jest podstawą leczenia VMS, opcje niehormonalne powinny być dostępne dla kobiet, które mają przeciwwskazania medyczne do stosowania HT lub osobiste preferencje, aby tego uniknąć. Badania wykazały, że</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>od 50% do 80% kobiet w średnim wieku stosuje terapie niehormonalne w leczeniu VMS. Chociaż wiele dużych badań wykazało dowody na to, że alternatywne terapie mogą pomóc złagodzić VMS, paroksetyna w niskiej dawce jest jedyną niehormonalną terapią zatwierdzoną przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) do leczenia VMS.</p> <p><i>Modyfikacje stylu życia</i></p> <p>Ćwiczenia fizyczne – brak jednoznacznych dowodów wskazujących na skuteczność ćwiczeń w poprawie objawów VMS;</p> <p>Utrata masy ciała - Kobiety w okresie okołomenopauzalnym z otyłością są bardziej narażone na doświadczanie objawów menopauzy niż ich odpowiedniczki z normalną wagą lub nadwagą. W badaniu RCT z udziałem 40 kobiet z nadwagą lub otyłością, te, które zostały losowo przydzielone do 6-miesięcznej interwencji behawioralnej w zakresie odchudzania, nie tylko straciły na wadze, ale także zgłosiły mniej epizodów uderzeń gorąca. Pomimo spadku częstotliwości uderzeń gorąca wraz z utratą wagi, nasilenie objawów nie różniło się statystycznie między obiema grupami.</p> <p>Obniżanie temperatury ciała - brak jednoznacznych dowodów wskazujących na skuteczność obniżania temperatury ciała w poprawie objawów VMS;</p> <p><i>Techniki umysł-ciało</i></p> <p>Terapia poznawczo-behawioralna (CBT, ang. <i>cognitive behavioral therapy</i>) – CBT okazała się skuteczna w zmniejszaniu nasilenia, ale nie częstotliwości VMS w 2 randomizowanych, podwójnie ślepych, kontrolowanych badaniach: MENOS 1 i MENOS 2. W praktyce klinicznej ograniczony dostęp oraz koszt mogą być czynnikami zaporowymi w jej stosowaniu. Wykazano jednak, że ten typ terapii jest związany ze zmniejszonym nasileniem VMS, i może stanowić rozsądną opcję leczenia.</p> <p>Hipnoza - W randomizowanym, pojedynczo zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym porównującym hipnozę z ustrukturyzowaną kontrolą uwagi, hipnoza wykazała zmniejszenie częstotliwości uderzeń gorąca i ogólne zmniejszenie nasilenia do 6. tygodnia i utrzymujące się do 12. tygodnia. Zbliżając się do skuteczności HT, hipnoterapia zmniejszyła uderzenia gorąca o 80%, a uczestnicy zgłaszali wysoką satysfakcję z leczenia.</p> <p><i>Niehormonalne leczenie farmakologiczne</i></p> <p>Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) - Liczne badania kliniczne wykazały terapeutyczne działanie SSRI i SNRI w leczeniu VMS. W praktyce korzyści te należy zestawiać z zależnymi od dawki znaczącymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: suchość w ustach, nudności, zaparcia, obniżone libido i przyrost masy ciała. Ponieważ SSRI i SNRI mogą prowadzić do hamowania szlaków enzymatycznych cytochromu P450 (CYP450: CYP2D6), przy przepisywaniu tych leków należy również zwrócić szczególną uwagę na potencjalne interakcje lekowe. W terapii VMS stosuje się następujące substancje z tej grupy: paroksetyna, wenlafaksyna, citalopram, escitalopram, deswenlafaksyna.</p> <p>Gabapentynoidy - W niedawnym przeglądzie systematycznym i metaanalizie 19 badań RCT i 2 randomizowanych badań krzyżowych stwierdzono, że gabapentyna zmniejsza częstotliwość uderzeń gorąca po 4 tygodniach leczenia u kobiet po menopauzie, w tym kobiet, które przeżyły raka piersi. Nie wykazano różnicy w czasie trwania uderzeń gorąca. Gabapentyna jest gorsza od terapii estrogenowej w zmniejszaniu częstotliwości i nasilenia uderzeń gorąca. Może być preferowaną opcją niehormonalną u kobiet z innymi wskazaniami do jej stosowania, w tym migreną i zaburzeniami snu.</p> <p>Oksybutynina - 12-tygodniowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy II, porównujące oksybutyninę o przedłużonym uwalnianiu w dawce 15 mg z placebo, wykazało znaczące zmniejszenie częstotliwości i nasilenia umiarkowanych do ciężkich VMS. Kobiety otrzymujące oksybutyninę zgłaszały poprawę w zakresie VMS, snu i jakości życia po 4 tygodniach, z utrzymującą się skutecznością po 12 tygodniach. Przy oksybutynina wiązała się z działaniami niepożądanymi, w tym suchością w ustach i trudnościami w oddawaniu moczu. Późniejsze badanie z zastosowaniem niższych dawek 2,5 lub 5 mg dwa razy dziennie wykazało zmniejszenie częstotliwości i nasilenia uderzeń gorąca przy mniejszej liczbie działań niepożądanych. Oksybutynina powinna być stosowana ostrożnie u starszych kobiet ze względu na antycholinergiczne działania niepożądane, w tym potencjalne ryzyko upośledzenia funkcji poznawczych. Stosowanie u młodych kobiet z VMS jest rozsądną i skuteczną opcją, szczególnie dla kobiet, które również cierpią na objawy pęcherza nadreaktywnego.</p> <p>Klonidyna - W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu 110 kobiet z rakiem piersi w wywiadzie, te, które otrzymały 0,1 mg klonidyny w postaci plastra transdermalnego, zgłosiły 20% zmniejszenie VMS w porównaniu z placebo. Wyniki te zostały powtórzone w drugim badaniu, w którym 149 kobiet po menopauzie zgłosiło zmniejszenie częstotliwości uderzeń gorąca o 38% po 8 tygodniach w porównaniu z 24% redukcją w przypadku placebo. Oba badania wykazały, że klonidyna była związana z istotnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak suchość w ustach, zaparcia, świąd i senność. Ograniczona skuteczność i znaczące skutki uboczne ograniczają kliniczne zastosowanie klonidyny w leczeniu VMS.</p> <p><i>Terapie niefarmakologiczne</i></p> <p>Blokada zwoju gwiazdzistego (SGB, ang. <i>stellate ganglion block</i>) – jest to niehormonalna opcja leczenia VMS. Zwoje gwiazdziste to skupisko nerwów współczulnych w dolnym odcinku szyjnym i górnym odcinku piersiowym, obejmujące obszar C6 przedniego odcinka kręgosłupa. Polega na podaniu miejscowym środka znieczulającego, takiego jak lidokaina, pod kontrolą fluoroskopową i ultrasonograficzną. Dane wskazują, że SGB może poprawić VMS, jednak mechanizm jego działania jest niejasny. Kilka niewielkich badań wykazało, że niezależnie od tego, czy SGB stosuje się jednostronnie, czy dwustronnie, zmniejsza ono nasilenie uderzeń gorąca o 45% do 90% w ciągu około 4-24 tygodni. W RCT bupiwakainowego SGB w porównaniu z kontrolą pozorowaną, tylko osoby cierpiące na umiarkowane do ciężkich VMS miały znaczące zmniejszenie częstotliwości objawów. W większości badań nie odnotowano znaczących zdarzeń niepożądanych, chociaż istnieje rzadkie ryzyko związane z samym wstrzyknięciem. Powikłania te mogą obejmować uszkodzenie otaczających obszarów, takich jak układ</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>naczyniowy, tkanka nerwowa, przełyk lub tchawica. Ryzyko powikłań można zmniejszyć za pomocą obrazowania. Stosowanie SGB w praktyce klinicznej jest ograniczone wysokimi kosztami i ograniczoną dostępnością.</p> <p>Terapie uzupełniające</p> <p>Izoflawony - substancje najczęściej spożywane w postaci soi, są związkami fitochemicznymi z grupy niesteroidowych związków, które wiążą się z receptorami estrogenowymi. Posiadają one zarówno właściwości estrogenowo-agonistyczne, jak i estrogenowo-antagonistyczne ze względu na różne powinowactwo do różnych receptorów estrogenowych. Typowi przedstawiciele to genisteina i daidzeina, które znajdują się w dużych ilościach w produktach sojowych. Systematyczny przegląd literatury 17 RCT wykazał sprzeczne dane dotyczące spożycia genisteiny 54 mg dziennie w leczeniu VMS. Stosowanie izoflawonów wiąże się ze znaczącymi skutkami ubocznymi, w tym wzdęciami i biegunką.</p> <p>Akupunktura - nielekowa alternatywną terapią w leczeniu VMS. Jest to forma medycyny chińskiej, w której małe igły są wprowadzane w skórę, celując w określone obszary, aby zrównoważyć przepływ energii w ciele. W przeciwieństwie do tradycyjnej akupunktury, pozorowana akupunktura polega na umieszczeniu igieł w niepowiązanych punktach na ciele bez przekłuwania skóry. Wiele badań klinicznych sugeruje, że chociaż akupunktura jest lepsza niż brak leczenia VMS, w porównaniu bezpośrednim akupunktura nie jest lepsza od pozorowanej akupunktury.</p> <p><i>Źródło finansowania: nie przedstawiono.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Dr Kling zgłasza osobiste honoraria od Proctor and Gamble i Triangle Insights Group poza zgłoszoną pracą. Dr Kapoor zgłasza osobiste honoraria od Astellas Pharmaceuticals i Womaness oraz granty i osobiste honoraria od Mithra Pharmaceuticals poza przedstawioną pracą. Poza tym nie istnieją żadne inne konflikty interesów, które należy zgłosić.</i></p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i></p>
<p>Lyer 2024 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące niehormonalnych terapii objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą</u></p> <p>W dokumencie nie przedstawiono typowych rekomendacji, zalecenia miały postać opisową. Poniżej przedstawiono informacje na temat ocenianej technologii medycznej - fezolinetantu.</p> <p>Fezolinetant - Antagonista receptora neurokininowego, zalecana dawka 45 mg/dzień,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory enzymu CYP1A2, które zwiększają siłę działania fezolinetantu. • Należy kontrolować poziom transaminaz: na początku terapii i po 3, 6 i 9 miesiącach. <p>Fezolinetant, antagonist receptoru neurokininy-3, okazał się bezpieczny, dobrze tolerowany i skuteczny w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego VMS i został zatwierdzony przez FDA w dawce 45 mg na dobę w maju 2023 roku.</p> <p>SKYLIGHT 2 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, 12-tygodniowym badaniem fazy 3 z ponowną randomizacją do 40-tygodniowego przedłużenia aktywnego leczenia u kobiet w wieku 40-65 lat doświadczających średnio co najmniej 7 umiarkowanych do ciężkich epizodów VMS dziennie. Fezolinetant w dawce 45 mg zmniejszył częstotliwość VMS o ponad 50% w porównaniu z placebo (średnio o 2-3 epizody VMS dziennie mniej) z szybkim początkiem działania w 1. tygodniu i pełnym efektem w 4. tygodniu, który utrzymywał się do 52. tygodnia. W 12. tygodniu częstotliwość VMS została zmniejszona o 93% w przypadku fezolinetantu i 46% w przypadku placebo. Dawka 45 mg fezolinetantu wykazała również klinicznie znaczącą poprawę w zakresie pomiarów snu.</p> <p>Najczęstsze działania niepożądane fezolinetantu w badaniach klinicznych obejmowały bóle brzucha, biegunkę, bóle głowy, nudności i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Zbiorcze dane z badań klinicznych wykazały, że ok. 2,3% pacjentów narażonych na działanie fezolinetantu 45 mg doświadczyło podwyższenia aktywności aminotransferaz. W związku z tym zaleca się sprawdzanie poziomu ALT i AST na początku terapii oraz po 3, 6 i 9 miesiącach.</p> <p>Przeciwwskazania do stosowania tego leku, wymienione w ulotce dołączonej do opakowania, obejmują: rozpoznaną marskość wątroby, ciężkie zaburzenia czynności nerek i jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP1A2. Biorąc pod uwagę, że inhibitory CYP1A2 mogą znacznie zwiększać siłę działania fezolinetantu, ważne jest, aby ocenić, czy pacjenci stosują te środki przed rozpoczęciem terapii. Do leków, które należy wziąć pod uwagę, należą: kofeina, niektóre leki z grupy SSRI (takie jak fluwoksamina), antybiotyki fluorochinolonowe i niektóre preparaty estradiolu. Należy zauważyć, że chociaż kofeina jest uważana za słaby lub umiarkowany inhibitor CYP1A2, spożycie kofeiny nie było ograniczone u uczestników badań klinicznych fezolinetantu, a zatem kofeina może być stosowana z rozważaniem. Ponadto palenie tytoniu (umiarkowany induktor CYP1A2) nie wydaje się znacząco wpływać na ekspozycję kliniczną fezolinetantu.</p> <p><i>Źródło finansowania: nie przedstawiono.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy nie zgłosili żadnych konfliktów interesów.</i></p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i></p>
<p>Kling 2024 (USA)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące aktualnie dostępnych sposobów terapii objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą</u></p> <p>W dokumencie nie przedstawiono typowych rekomendacji, zalecenia miały postać opisową. Poniżej przedstawiono informacje na temat ocenianej technologii medycznej - fezolinetantu.</p> <p>Fezolinetant - zalecana dawka 45 mg/dzień,</p> <p>Obszary działania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawy naczynioruchowe – TAK; • zapobieganie utracie kości – brak dowodów; • zaburzenia snu – brak dowodów;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • objawy ze strony układu moczowo-płciowego – brak dowodów; • zaburzenia lękowe i depresyjne – brak dowodów; <p>Ryzyka/działania niepożądane - ból głowy, nudności; kontrola czynności wątroby na początku badania i co 3 miesiące przez pierwszy rok.</p> <p>Fezolinetant, został zatwierdzony przez FDA w 2023 r., jako nowy środek terapeutyczny ukierunkowany na mechanizm ośrodkowego układu nerwowego, który prowadzi do VMS. Sygnalizacja z neuronów NKB do receptora neurokininy 3 w neuronach kisspeptyny, NKB i dynorfiny odgrywa rolę w generowaniu VMS poprzez interakcję z osią podwzgórze-przysadka-gonady.</p> <p>Fezolinetant celuje w receptor neurokininy 3 i antagonizuje działanie NKB. Dane z randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo wykazują skuteczność w zmniejszaniu liczby VMS w ciągu 2 tygodni w porównaniu z placebo, a także ogólne bezpieczeństwo. Wykazano, że fezolinetant prowadzi do zmniejszenia liczby zdarzeń VMS o 2,5, do 4,0 dziennie w porównaniu z placebo.</p> <p>Nadal nie jest jasne, jaki jest wpływ antagonistów NKB na kości, serce, nastrój, funkcje poznawcze i zdrowie seksualne, i potrzebne są dalsze badania w tym zakresie. Najczęstsze działania niepożądane to nudności, biegunka, ból głowy i senność. Na etykiecie opakowania zaleca się badanie poziomu transaminaz i bilirubiny na początku leczenia, a następnie w 3, 6 i 9 miesiącu po rozpoczęciu stosowania fezolinetantu. Jeśli wyjściowa wartość transaminazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej lub bilirubiny całkowitej jest równa lub wyższa niż 2-krotność górnej granicy normy, zaleca się, aby nie rozpoczynać podawania leku.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak finansowania zewnętrznego.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: Dr Kling był w przeszłości konsultantem Kindry w Proctor and Gamble, a także grupy Triangle Insights i jest redaktorem medycznym Everyday Health. Dr Stuenkel zasiada w Radzie Monitorowania Danych i Bezpieczeństwa zarządzanej przez ICON Clinical Research w imieniu Mithra Pharmaceuticals.</i></p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu dowodów naukowych i stopnia rekomendacji.</i></p>

6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Veozą we wskazaniu: leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych (ang. vasomotor symptom, VMS) związanych z menopauzą u pacjentek w trakcie profilaktycznej antyestrogenowej hormonoterapii w oparciu o tamoksyfen z powodu przedinwazyjnego raka piersi, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Dodatkowo wykonano wyszukiwanie w stronie Google z wykorzystaniem słów Veozą i Fezolinetant. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 20.11.2024 r. nie odnaleziono żadnych rekomendacji.

7. Alternatywne technologie medyczne

W zleceniu otrzymanym od MZ nie przekazano informacji, na temat wydania w ocenianym wskazaniu zgód na sprowadzanie w ramach importu docelowego innych produktów leczniczych, we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach refundacji aptecznej finansowane są leki stosowane w ramach terapii hormono-zastępczych. Zostały one zakwalifikowane do 2 grup limitowych:

- 68.1, Leki hormonalne do podawania przezskórnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami;
- 68.2, Leki hormonalne do podawania doustnego, zawierające estradiol lub estradiol w skojarzeniu z progestagenami.

Żadne technologie alternatywne nie są finansowane w ramach programów lekowych i katalogu chemioterapii.

8. Wskazanie dowodów naukowych

8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii medycznych przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 21.11.2024 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjentki z objawami naczynioruchowymi związanymi z menopauzą i nowotworem piersi	-
Interwencja	fezolinetant	-
Komparator	Dowolny komparator	-
Punkty końcowe	Nie określano	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne, metaanalizy, rekomendacje, badania RCT, badania nRCT, badania obserwacyjne, opisy przypadków	-
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski

W przypadku braku odnalezienia dowodów naukowych metodą systematyczną przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie niesystematyczne przy pomocy wyszukiwarek internetowych <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnej publikacji dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania fezolinetantu u pacjentek z objawami naczynioruchowymi związanymi z menopauzą i jednocześnie chorujących na nowotwór piersi.

Wśród przeanalizowanych publikacji odnaleziono jedynie abstrakt konferencyjny Fabian 2024. W tej publikacji przedstawiono informację, iż dla pacjentek z objawami naczynioruchowymi związanymi z menopauzą i z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka piersi, jedną z możliwych terapii zmniejszających/łagodzących objawy naczynioruchowe są preparaty z grupy niehormonalnych antagonistów receptora NK3 (np.: fezolinetant). Jako alternatywne metody wymieniono również:

- tkankowo-selektywny kompleks estrogenowy basedoksyfen w połączeniu ze sprzężonym estrogenem;
- gabapentyny, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI)

Należy jednak zwrócić uwagę, iż typ publikacji (abstrakt konferencyjny – źródło nierecenzowane), populacja (pacjentki z podwyższonym ryzykiem rozwoju raka piersi, a nie zgodnie z przedmiotowym wnioskiem pacjentki z przedinwazyjnym rakiem piersi) oraz brak wskazania jakichkolwiek źródeł, znacząco ograniczają możliwość wnioskowania na podstawie Fabian 2024 na temat ocenianego problemu decyzyjnego.

W związku z powyższym, poniżej przedstawiono dowody odnalezione w trakcie prac nad raportem dla szerszej populacji chorych: Veozze u pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą (OT.4211.21.2024).

W ramach przeglądu systematycznego do raportu nr: OT.4211.21.2024 włączono 6 opracowań wtórnych: 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą przedstawiające wyniki dla porównania fezolinetantu lub leków z grupy

NK3 względem placebo (Akhtar 2024, Elhusein 2024, Elnaga 2024), 1 przegląd systematyczny opisujący skuteczność leków z grupy NK3 (Hassan 2024), 1 przegląd systematyczny zawierający porównanie jakościowe skuteczności NK3 w porównaniu z SNRIs/SSRIs (Menown 2024) oraz przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący skuteczności fezolinetantu i terapii hormonalnej (HT) oraz nie-HT w leczeniu VMS u kobiet po menopauzie (Morga 2024).

8.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

8.2.1. Wynik przeglądu systematycznego

W badaniach dotyczących porównania z PLC, wykazano wyższą skuteczność fezolinetantu dla wszystkich ocenianych punktów końcowych. Charakteryzował się też korzystnym profilem bezpieczeństwa.

W badaniu Hassan 2024 wskazano, iż aktualnie dostępne dowody potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo fezolinetantu w terapii VMS, jednak konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia istniejącej wiedzy i potwierdzenia długoterminowego bezpieczeństwa. Obecne badania RCT dostarczają umiarkowanie silnych dowodów na to, że terapie z użyciem antagonistów receptora NK3R są skuteczne i bezpieczne dla pacjentek z VMS.

Jakościowa analiza badań uwzględnionych w publikacji Menown 2024 wskazuje, że leki z grupy NK3 mają wyższą skuteczność w terapii HF niż leki z grupy SNRI. Należy oczekiwać na dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (w tym ocena LFT) z trwających badań fazy 3.

W publikacji Morga 2024 wykazano iż fezolinetant był IS skuteczniejszy niż inne terapie nie-HT, w obniżaniu częstości występowania umiarkowanego do ciężkiego VMS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Opis i wyniki badań uwzględnionych w raporcie.

Badanie	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Akhtar 2024 Źródło finansowania: Brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Cel: Ocena skuteczność i profilu bezpieczeństwa fezolinetantu w porównaniu z placebo u kobiet po menopauzie cierpiących na VMS</p> <p>Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą, uwzględniono badania opublikowane w PubMed, EmBase i Cochrane do czerwca 2023 r.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania dwuramienne, • prospektywne randomizowane badania kontrolowane (RCT) z zastosowaniem fezolinetantu w leczeniu VMS, • kobiety w wieku 40-65 lat, które przeszły histerektomię lub spełniały kryteria menopauzy, • VMS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, występujące codziennie <p>Kryteria wykluczenia:</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Do przeglądu włączono 6 badań.</p> <p>W grupie interwencyjna liczyła 2581 kobiet, natomiast grupa PLC 1082 kobiety.</p> <p>Średni wiek pacjentek otrzymujących fezolinetant wynosił 54,38 lat, natomiast w grupie PLC średni wiek wynosił 54,56 lat. Większość badań przeprowadzono jako badania wielośrodkowe, a dawka fezolinetantu wahała się od 15 mg dwa razy na dobę (BD) do 120 mg raz na dobę (QD).</p> <p><u>Częstotliwość codziennych umiarkowanych/ciężkich VMS</u></p> <p>PK był oceniany w trzech badaniach dla dwóch okresów czasu: 4 i 12 tygodni.</p> <p>Wykazano IS przewagę w grupie interwencji względem PLC dla łącznej populacji z włączonych badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD= -2,38 (95%CI: -2,64; -2,12) p<0,001; I² = 0%; <p>Analiza oddzielnie dla subpopulacji po 4 i 12 tygodniach nie wykazała różnic względem analizy dla populacji łącznej.</p> <p><u>Nasilenie codziennego umiarkowanego/ciężkiego VMS</u></p> <p>PK był oceniany w trzech badaniach dla dwóch okresów czasu: 4 i 12 tygodni.</p> <p>Wykazano IS przewagę w grupie interwencji względem PLC dla łącznej populacji z włączonych badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD = -0,40 (95%CI: -0,51; -0,29) p<0,001; I² = 70%;

	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z niedostępnymi wynikami; • badania nierandomizowane, artykuły przeglądowe, badania bez udziału ludzi, opisy przypadków, serie przypadków, artykuły redakcyjne, streszczenia, recenzje, komentarze i listy, opinie ekspertów, badania bez oryginalnych danych oraz duplikaty publikacji: <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstotliwość VMS; • nasilenie VMS; • Wynik raportowane w skalach GCS, PROMIS SD-SF-8b, MENQOL • TEAE 	<p>Fezolinetant w dawce 120 mg wykazywał IS zmniejszenie nasilenia codziennego umiarkowanego/ciężkiego VMS w porównaniu z innymi dawkami zarówno po 4, jak i 12 tygodniach.</p> <p><u>Pozostałe PK</u></p> <p>Wyniki zgłaszane przez pacjentów w skali Greene Climacteric Scale (GCS), PROMIS the Sleep Disturbance Short Form 8b i Menopause-Specific Quality of Life (MENQoL) wykazały znaczną poprawę dzięki fezolinetantowi.</p> <p>Nie zaobserwowano istotnej różnicy w skuteczności fezolinetantu po 4 i 12 tygodniach w żadnym z wyników. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo, nie stwierdzono istotnych różnic w zdarzeniach niepożądanych związanych z leczeniem po 12 tygodniach między fezolinetantem a placebo.</p> <p>Wnioski:</p> <p>W ramach powyższe analizy wykazano IS wyższą skuteczność fezolinetantu względem PLC w terapii VMS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p>
<p>Elhusein 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych doustnych dawek fezolinetantu i różnych czasów terapii u pacjentek z VMS związanymi z menopauzą.</p> <p>Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą, uwzględniono badania opublikowane w PubMed, EmBase, Web of Science, SCOPUS i Cochrane do maja 2023 r.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT; • pacjentki z VMS z powodu menopauzy; • fezolinetant i PLC; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania nie-RCT; <p>Punkty końcowe: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Do przeglądu włączono 6 publikacji, w których opisano 5 badań RCT, łączna populacja 3291 pacjentek. Średni wiek kobiet wynosił od 53,3 do 56,8 lat. Większość kobiet biorących udział w badaniach była rasy białej; odsetek wahał się od 62,2% do 100%, średni wskaźnik BMI wynosił od 25,1 do 29,3 kg/m². Liczba kobiet palących w czasie badań wahała się od 7,0% do 24,4%.</p> <p><u>Ocena skuteczności terapii po 4 tygodniach</u></p> <p><i>Zmiana w częstotliwości VMS/24h</i></p> <p>Na podstawie wyników 3 badań RCT w których uwzględniono 738 kobiet, terapia fezolinetantem w dawce 30 mg QD względem PLC, spowodowała po 4 tygodniach terapii obniżenie częstotliwości VMS/24h o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD = -1,89 (95%CI: -2,45; -1,32) p<0,00001; <p>Na podstawie wyników 2 badań RCT w których uwzględniono 331 kobiet, terapia fezolinetantem w dawce 45 mg QD względem PLC, spowodowała po 4 tygodniach terapii obniżenie częstotliwości VMS/24h o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD = -2,29 (95%CI: -2,89; -1,69) p<0,00001; <p><i>Zmiana natężenia VMS/24h</i></p> <p>Na podstawie wyników 3 badań RCT w których uwzględniono 738 kobiet, terapia fezolinetantem w dawce 30 mg QD względem PLC, spowodowała po 4 tygodniach terapii obniżenie nasilenia VMS/24h o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD = -0,16 (95%CI: -0,25; -0,08) p=0,0002; <p>Na podstawie wyników 2 badań RCT w których uwzględniono 331 kobiet, terapia fezolinetantem w dawce 45 mg QD względem PLC, spowodowała po 4 tygodniach terapii obniżenie nasilenia VMS/24h o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD = -0,23 (95%CI: -0,32; -0,14) P < 0,00001; <p><i>Zmiana wartości MENQOL względem wartości wejściowej</i></p> <p>Na podstawie wyników 3 badań RCT w których uwzględniono 738 kobiet, terapia fezolinetantem w dawce 30 mg QD względem PLC, spowodowała po 4 tygodniach terapii obniżenie wyniki w skali MENQOL o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD = -0,45 (95%CI: -0,63; -0,27) p<0,00001; <p>Na podstawie wyników 2 badań RCT w których uwzględniono 664 kobiet, terapia fezolinetantem w dawce 45 mg QD względem PLC, spowodowała po 4 tygodniach terapii obniżenie wyniki w skali MENQOL o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD = -0,57 (95%CI: -0,76; -0,39) p<0,00001;

		<p><u>Ocena skuteczności terapii po 12 tygodniach</u></p> <p><i>Zmiana w częstotliwości VMS/24h</i></p> <p>Na podstawie wyników 3 badań RCT w których uwzględniono 613 kobiet, terapia fezolinetantem w dawce 30 mg QD względem PLC, spowodowała po 12 tygodniach terapii obniżenie częstotliwości VMS/24h o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD = -2,13 (95%CI: -2,71; -1,54) p<0,00001; <p>Na podstawie wyników 2 badań RCT w których uwzględniono 580 kobiet, terapia fezolinetantem w dawce 45 mg QD względem PLC, spowodowała po 12 tygodniach terapii obniżenie częstotliwości VMS/24h o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD = -2,54 (95%CI: -3,16; -1,91) p<0,00001; <p><i>Zmiana natężenia VMS/24h</i></p> <p>Na podstawie wyników 3 badań RCT w których uwzględniono 613 kobiet, terapia fezolinetantem w dawce 30 mg QD względem PLC, spowodowała po 12 tygodniach terapii obniżenie nasilenia VMS/24h o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD = -0,2 (95%CI: -0,3; -0,09) p<0,0004; <p>Na podstawie wyników 2 badań RCT w których uwzględniono 571 kobiet, terapia fezolinetantem w dawce 45 mg QD względem PLC, spowodowała po 12 tygodniach terapii obniżenie nasilenia VMS/24h o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD = -0,24 (95%CI: -0,34; -0,13) p<0,00001; <p><i>Zmiana wartości MENQOL względem wartości wejściowej</i></p> <p>Na podstawie wyników 3 badań RCT w których uwzględniono 613 kobiet, terapia fezolinetantem w dawce 30 mg QD względem PLC, spowodowała po 12 tygodniach terapii obniżenie wyniki w skali MENQOL o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD = -0,34 (95%CI: -0,52; -0,15) p<0,0004; <p>Na podstawie wyników 2 badań RCT w których uwzględniono 571 kobiet, terapia fezolinetantem w dawce 45 mg QD względem PLC, spowodowała po 12 tygodniach terapii obniżenie wyniki w skali MENQOL o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD = -0,49 (95%CI: -0,67; -0,3) p<0,00001; <p><u>Ocena bezpieczeństwa</u></p> <p><i>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE, ang. treatment-emergent adverse events)</i></p> <p>Nie wykazano IS różnicy w częstości występowania TEAE, między fezolinetantem a placebo w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90 mg BID: RR = 0,86 (95%CI: 0,68; 1,09) p=0,22; • 30 mg QD: RR = 1,05 (95%CI: 0,97; 1,13) p=0,22; • 45 mg QD: RR = 1 (95%CI: 0,93; 1,09) p=0,95; <p><i>TEAE prowadzące do przerwania leczenia</i></p> <p>Nie wykazano IS różnicy w częstości występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia, między fezolinetantem a placebo w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90 mg BID: RR = 3,65 (95%CI: 0,62; 21,58) p=0,15; • 30 mg QD: RR = 1,3 (95%CI: 0,85; 1,97) p=0,22; • 45 mg QD: RR = 1,03 (95%CI: 0,66; 1,62) p=0,89; <p><i>Ból głowy</i></p> <p>Nie wykazano IS różnicy w częstości występowania bólu głowy między fezolinetantem a placebo w dawkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90 mg BID: RR = 1,01 (95%CI: 0,41; 5,53) p=0,98; • 30 mg QD: RR = 1 (95%CI: 0,74; 1,36) p=1; • 45 mg QD: RR = 0,99 (95%CI: 0,72; 1,35) p=0,95;
--	--	---

		<p>Wnioski:</p> <p>Fezolinetant jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją leczenia kobiet z menopauzą doświadczających VMS. Skuteczność leku jest bardziej widoczna przy większej dawce (45 mg dziennie) przez dłuższy okres obserwacji (12 tygodni). Konieczne są jednak większe przyszłe badania z dłuższymi okresami obserwacji w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności Fezolinetantu oraz porównania różnych dawek z innymi dostępnymi metodami leczenia VMS, takimi jak terapia hormonalna.</p>
<p>Elnaga 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Cel: Ocena skuteczność i profilu bezpieczeństwa fezolinetantu w porównaniu z placebo u kobiet po menopauzie cierpiących na VMS</p> <p>Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą, uwzględniono badania opublikowane w PubMed, Science Direct, Web of Science, SCOPUS, Clinical trials.gov i Cochrane do września 2023 r.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT; • pacjentki w wieku >40 lat z VMS z powodu menopauzy; • fezolinetant i PLC; • badania z okresem follow-up min 12 tyg. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania nie-RCT; <p>Punkty końcowe:</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii, zaburzenia snu, jakość życia</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Do przeglądu włączono 6 publikacji, w których opisano 5 badań RCT, łączna populacja 3301 pacjentek.</p> <p>Grupy eksperymentalne były leczone fezolinetantem w następujących dawkach: 30 mg QD, 45 mg QD, 60 mg QD, 30 mg BID, 60 mg BID, 90 mg BID, 120 mg BID.</p> <p><i>Zmiana w częstotliwości VMS/24h – ocena na podstawie 4 badań RCT</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • po 4 tygodniach: SMD = -0,64 (95%CI: -0,77; -0,5] p<0,00001; • po 12 tygodniach: SMD = -0,63 (95%CI: -0,72; -0,53] p<0,00001; <p><i>Zmiana w nasileniu VMS/24h – ocena na podstawie 4 badań RCT</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • po 4 tygodniach: SMD = -0,59 (95%CI: -0,77; -0,42] p<0,00001; • po 12 tygodniach: SMD = -0,4 (95%CI: -0,54; -0,27] p<0,00001; <p><i>Drugorzędowe PK</i></p> <p>Zmiana względem wartości początkowej dla zaburzeń snu mierzonych za pomocą PROMIS Sleep Disturbance Short Form 8b, była raportowana w 2 badaniach. Wykazano IS poprawę u pacjentów leczonych fezolinetantem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po 4 tygodniach: SMD = -0,27 (95%CI: -0,38; -0,16) p<0,00001; • po 12 tygodniach: SMD = -0,18 (95%CI: -0,29; -0,06) p<0,00001; <p>Zmiana względem wartości początkowej dla oceny jakości życia mierzonej za pomocą Menopause-Specific Quality of Life, była raportowana w 3 badaniach. Wykazano IS poprawę u pacjentów leczonych fezolinetantem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po 4 tygodniach: SMD = -0,46 (95%CI: -0,57; -0,34) p<0,00001; • po 12 tygodniach: SMD = -0,37 (95%CI: -0,48; -0,25) p<0,00001; <p>Odsetek uczestników z $\geq 50\%$ zmniejszeniem tygodniowej umiarkowanych i ciężkich uderzeń gorąca w stosunku do wartości wyjściowej w 12 tygodniu raportowano w 4 badaniach. Wykazano IS poprawę u pacjentów leczonych fezolinetantem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR = 1,49 (95%CI: 1,36; 1,61) p<0,00001; <p>Zmianę w stosunku do wartości wyjściowej dla oceny codziennych zaburzeń związanych z uderzeniami gorąca (HFRDIS, ang. Hot Flash Related Daily Interference Score), raportowano w 2 badaniach. Wykazano IS poprawę u pacjentów leczonych fezolinetantem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po 4 tygodniach: SMD = -0,84 (95%CI: -1,38; -0,3) p<0,00001; • po 12 tygodniach: SMD = -1,11 (95%CI: -1,54; -0,68) p<0,00001; <p>Zmianę oceny objawów menopauzy mierzonych za pomocą Greene Climacteric Scale (GCS) raportowano w 2 badaniach. Wykazano IS poprawę u pacjentów leczonych fezolinetantem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po 4 tygodniach: SMD = -0,7 (95%CI: -1,03; -0,38) p<0,00001; • po 12 tygodniach: SMD = -0,82 (95%CI: -1,15; -0,49) p<0,00001; <p>Wnioski:</p>

		Fezolinetant wykazał skuteczność w zmniejszaniu częstotliwości i nasilenia VMS u kobiet po menopauzie, prowadząc do poprawy jakości ich życia. Wyniki te sugerują, że Fezolinetant może służyć jako realna alternatywa dla terapii hormonalnej w leczeniu VMS.
<p>Hassan 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Cel: Kompleksowa ocena roli selektywnych antagonistów receptora NK1/3, takich jak Fezolinetant, Osanetant, Talnetant i Aprepitant, jako opcji terapeutycznych dla kobiet w okresie menopauzy.</p> <p>Typ badania: Przegląd systematyczny przeprowadzony w: PubMed, Cochrane, Scopus, Ovid, Web of Science i ClinicalTrials.Gov. Włączono badania opublikowane do 20 grudnia 2022 r.</p> <p>Kryteria włączenia: Kobiety w okresie menopauzy w dowolnej grupie wiekowej doświadczające objawów naczynioruchowych i otrzymujące lek z grupy selektywnych antagonistów NK-3 w ramach badania lub kohorty.</p> <p>Kryteria wyłączenia: Publikacje typu: serie przypadków, opisy przypadków, przeglądy systematyczne, metaanalizy, krótkie raporty i listy do redakcji.</p> <p>Punkty końcowe: Nasilenie i częstotliwość objawów zgłaszanych przez pacjentki, jakość życia i czynniki związane ze snem.</p>	<p>Wyniki: Do przeglądu włączono 10 publikacji, w których łącznie brało udział 1993 pacjentki po menopauzie. 9 publikacji opisywało badania RCT, 1 publikacja popisywała badanie kohortowe. Kluczowe kryteria włączenia do badań obejmowały wiek pacjentek 40-65 lat i występowanie >50 epizodów umiarkowanych do ciężkich VMS/tydzień. Doustne leki z grupy NK3 były podawane w dawce 40 mg/dzień w okresie 4-12 tygodni.</p> <p>W 5 badaniach uwzględniono fezolinetant.</p> <p>W dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach 3 fazy: SKYLIGHT 1 i 2 podawano fezolinetant przez okres 12 tygodni.</p> <p>W badaniu SKYLIGHT 1 fezolinetant podawano 522 kobietom w okresie menopauzy w średnim wieku 54,4 lat, u których występowały umiarkowane lub ciężkie objawy naczynioruchowe z 7 lub więcej uderzeniami gorąca dziennie. Uczestniczki randomizowano do grup otrzymujących 30 mg, 45 mg lub placebo przez łącznie 12 tygodni. W 4. i 12. tygodniu fezolinetant w dawce 30 mg powodował średnio zmniejszenie dziennej częstości występowania VMS w porównaniu z placebo o -1,87 w 4. tygodniu i -2,39 w 12. tygodniu, $P < 0,001$ (wynik raportowany jako średnia różnica najmniejszych kwadratów) IS zmniejszenie częstości i nasilenia VMS utrzymywało się w tygodniach od 1 do 12 w przypadku obu dawek. Zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstotliwością w grupie interwencji i placebo: 37,4% (30 mg), 43,4% (40 mg) i 44,6% (placebo). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy we wszystkich grupach leczenia.</p> <p>W badaniu SKYLIGHT 2 wykazano IS zmniejszenie średniej częstotliwości umiarkowanych i ciężkich VMS w 4 tygodniu (średnia zmiana: -1,82, $p < 0,001$) i 12 tygodniu (średnia zmiana: -1,86, $p < 0,001$). Wykazano również IS zmniejszenie nasilenia VMS, po 4 tygodniach o -0,15 ($p = 0,021$) przy dawce 30 mg i o -0,16 ($p = 0,049$) w 12. tygodniu. Dla dawki 45 mg IS średnia zmiana nasilenia wynosiła -0,29 ($p < 0,001$) w porównaniu z placebo w 4. i 12. tygodniu. najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem w grupach 30 mg, 45 mg i placebo, był ból głowy.</p> <p>W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, badaniu RCT 2 fazy: Fraser 2020, włączono kobiety w okresie menopauzy w wieku od 40 do 65 lat z 50 lub więcej epizodami naczynioruchowymi tygodniowo. 287 uczestniczek otrzymywało fezolinetant w dawce: 15, 30, 60, 90 mg BID lub 30, 60, 120 mg QD lub placebo przez 3 miesiące. Interwencja doprowadziła do zmniejszenia liczby epizodów naczynioruchowych o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego o od -1,9 do -3,5 na dzień po 4 tygodniach i o od -1,8 do -2,6 na dzień po 12 tygodniach. W porównaniu z PLC nasilenie VMS zmniejszyło się o 50%. Większość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem miała charakter łagodny lub umiarkowany. Nie raportowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Fezolinetant został uznany za dobrze tolerowany.</p> <p>W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, badaniu RCT 2b fazy: Sontoro 2020 włączono kobiety w okresie menopauzy w wieku od 40 do 65 lat z 50 lub więcej epizodami naczynioruchowymi tygodniowo. Do badania zrandomizowano 356 pacjentek, natomiast analizowano wyniki dla 352 pacjentek. Średnie zmiany w jakości życia mierzone za pomocą kwestionariusza Menopause-Specific Quality of Life przekroczyły minimalnie istotne różnice w tygodniach 4 i 12 (1,2). Średnie zmiany w skali HFRDIS również przekroczyły minimalnie istotne różnice (1,76). Wykazano IS przewagę fezolinetantu w porównaniu z placebo dla wyników raportowanych przez pacjentki pod względem obniżenia częstotliwości i nasilenia VMS oraz jakości życia.</p> <p>W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, badaniu RCT 2a fazy: Depypere 2019 włączono kobiety w okresie menopauzy w wieku od 40 do 65 lat z epizodami VMS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Dawkowanie fezolinetantu wynosiło 90 mg 2*dzień, leczenie trwało 3 miesiące. W badaniu zrandomizowano 87 pacjentek. Leczenie fezolinetantem było IS lepsze niż placebo pod względem zmiany liczby VMS/tydzień: -26,5 vs 12,2; $p < 0,001$. Wykazano również IS przewagę fezolinetantu dla częstotliwości VMS i jakości życia. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym były zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Fezolinetant był dobrze tolerowany.</p>

		<p>Wnioski:</p> <p>Aktualnie dostępne dowody wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo fezolinetantu w terapii VMS, jednak konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia istniejącej wiedzy i potwierdzenia długoterminowego bezpieczeństwa. Obecne badania RCT dostarczają umiarkowanie silnych dowodów na to, że terapie z użyciem antagonistów receptora NK3R są skuteczne i bezpieczne dla pacjentek z VMS.</p>
<p>Menown 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności antagonistów receptora neurokininy 3 (NK3) w porównaniu z inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRIs/SSRIs) w leczeniu niehormonalnym uderzeń gorąca w okresie menopauzy</p> <p>Typ badania: przegląd systematyczny z analizą jakościową (zestawienie wyników badań). Przeszukano bazy danych PubMed i EmBase i włączono badania opublikowane do 17.02.2021</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania z udziałem kobiet w okresie okołomenopauzalnym, menopauzalnym i pomenopauzalnym (wyłącznie naturalne lub wywołane chirurgicznie), z atakami gorąca, • otrzymujących leczenie NK3Ra lub wenlafaksyną/deswenlafaksyną, • porównanie z grupą placebo, • język angielski, <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety przed menopauzą lub z menopauzą wywołaną chemicznie lub medycznie, • brak ataków gorąca, • brak leczenia NK3Ra lub wenlafaksyną/deswenlafaksyną lub leczenie ataków gorąca inaczej niż NK3Ra lub wenlafaksyną/deswenlafaksyną. <p>Punkty końcowe: częstość i ciężkość zgłaszanych ataków gorąca</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Do przeglądu i syntezy jakościowej włączono 15 badań (7 dla SNRI, + dwa uzupełniające i 4 dla NK3Ra + dwa uzupełniające). Większość włączonych badań w ramach oceny jakości „Cochrane Collaboration's tool” uzyskała ocenę: niskie ryzyko błędu.</p> <p><i>Badania na SNRI</i></p> <p>Wykazano umiarkowaną redukcję ataków gorąca (HF, ang: <i>Hot Flashes</i>). Wykazano IS zmniejszenie częstości występowania HF w porównaniu z placebo w 5/7 badań (zmniejszenie o 48–67% względem wartości początkowej w tygodniu 8 lub 12, przy 25–51% odpowiedzi w grupie placebo) oraz IS zmniejszenie nasilenia HF w porównaniu z placebo w 5/7 badań po podaniu co najmniej 1 dawki (24–31% zmniejszenie względem wartości początkowej w tygodniu 12, przy 12–18% odpowiedzi w grupie placebo). Wykazano IS zmniejszenie częstotliwości wybudzenia nocnego z powodu HF w 3 badaniach (53–77% zmniejszenie względem wartości początkowej w tygodniu 12, przy 44–63% odpowiedzi w grupie placebo). W 2 badaniach nie wykazano IS różnic dla częstość występowania i nasilenia HF.</p> <p>U osób leczonych SNRI odnotowano więcej działań niepożądanych (we wszystkich badaniach) i przerwania terapii z powodu działań niepożądanych (we wszystkich badaniach oprócz jednego) w porównaniu z placebo. Do częstych działań niepożądanych należały: nudności, suchość w ustach, bezsenność, zawroty głowy i zaparcia (przy czym nudności uznawano za najbardziej wyniszczające).</p> <p><i>Badania na NK3Ra</i></p> <p>Względem wyników z badań dla SNRI, w badaniach dla NK3Ra wykazano wyższą skuteczność w terapii HF. NK3Ras wykazały IS redukcję częstości występowania HF w porównaniu z placebo we wszystkich punktach czasowych, we wszystkich 4 badaniach, z wyjątkiem dwóch najniższych dawek w badaniu ustalającym zakres dawek przeprowadzonym przez Trower i in. (62–93% redukcji od wartości wyjściowej w tygodniach 2, 4 lub 12, przy 28–55% odpowiedzi w grupie placebo). Dla nasilenia HF również wykazało IS redukcję w porównaniu z placebo we wszystkich badaniach (41–94% redukcji od wartości wyjściowej mierzonej w tygodniach 2, 4 lub 12, przy 5–46% odpowiedzi w grupie placebo). Nie wszystkie dawki osiągnęły IS we wszystkich punktach czasowych w dwóch badaniach ustalających zakres dawek. Liczba nocnych epizodów HF/częstotliwość wybudzenia się z powodu nocnych potów zmniejszyła się IS w porównaniu z placebo w 2 badaniach mierzących ten wynik (zmniejszenie o 63–81% w stosunku do wartości wyjściowych w tygodniach 2. i 4., przy 22–32% odpowiedzi w grupie placebo).</p> <p>Wnioski:</p> <p>Jakościowa analiza tych badań wskazuje, że leki z grupy NK3Ras mają wyższą skuteczność w terapii HF niż leki z grupy SNRI. Należy oczekiwać na dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (w tym staranna ocena LFT) z trwających badań fazy 3.</p>
<p>Morga 2024 <u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności fezolinetantu i terapii hormonalnej (HT) oraz nie-HT w leczeniu VMS u kobiet po menopauzie</p> <p>Typ badania: przegląd systematyczny z meta-analizą, przeszukano: PubMed, MEDLINE In-Process, EmBase, The Cochrane Library, Database of Abstracts of Reviewsof Effects, Health Technology Assessment Database i NHS Economic Evaluation Database, włączono badania opublikowane do 25 czerwca 2021 r.</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Do meta-analizy włączono 2 badania dla fezolinetantu (SKYLIGHT 1 i 2) oraz 23 badania dla komparatorów. Wyniki dla częstotliwości VMS po 12 tyg. terapii raportowano łącznie w 21 badaniach, dla ciężkości VMS raportowano łącznie w 6 badaniach, a wyniki dla odpowiedzi na terapię raportowano łącznie w 9 badaniach.</p> <p>We włączonych badaniach występuje niskie ryzyko błędów selekcji, a wszystkie badania oceniono jako wysokiej jakości RCT.</p> <p><i>Obniżenie częstości VMS</i></p>

	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie z umiarkowanym lub ciężkim VMS (częstotliwość HA 7/dzień lub 50/tydzień); fezolinetant lub HT (estrogen, progestagen lub tybolon) lub terapie skojarzone HT (estrogen z progestagenem lub bazedoksyfenem,) lub schematy nie-HT (SSRI/SNRI, klonidyna, gabapentyna ER, oksybutynina, elinzanetant); <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania z pacjentkami z rakiem (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry) i brak wyników zgłoszonych dla podgrupy bez nowotworu; Brak w badaniu ramienia umożliwiającego przeprowadzenie meta-analizy; . <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana nasilenia i częstotliwości HF po 12 tyg. terapii; odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako odsetek pacjentów z 75% procentowa redukcją częstotliwości HF po 12 tyg. terapii; 	<p>W badaniach dla tego PK raportowano wyniki dla 36 unikalnych schematów leczenia, w tym: 27 schematów HT, 8 schematów bez HT (w tym 2 schematy z fezolinetantem) i placebo.</p> <p>Fezolinetant był IS skuteczniejszy w zmniejszaniu częstości VMS względem terapii tibolonom w dawce 0,625 mg; Zmiany częstości VMS nie były IS dla porównania z żadnym z innych analizowanych schematów HT.</p> <p>W przypadku porównań ze schematami HT dostępnymi w Stanach Zjednoczonych wszystkie uzyskane wyniki nie były IS, natomiast różnice liczbowe przemawiały na korzyść fezolinetantu względem: estradiolem (E2) 0,5 mg doustnie, E2 0,05 mg w plastrze przezskórnym, E2 0,75 mg w żelu miejscowym i progesteronem 300 mg doustnie. Natomiast nie IS wyniki na korzyść komparatorów wykazano dla: estrogenu koniugowanego (CE) 0,625 mg doustnie, E2 1 mg doustnie, E2 0,1 mg w plastrze przezskórnym, E2 3,06 lub 4,59 mg w sprayu przezskórnym i E2 0,5 mg/drospironon 0,25 mg doustnie.</p> <p>Fezolinetant był IS w zmniejszaniu częstości VMS niż wszystkie analizowane opcje leczenia nie-HT (paroksetyna 7,5 mg, deswenlafaksyna 50-200 mg i gabapentyna ER 1800 mg).</p> <p>Zdecydowana większość badanych schematów leczenia istotnie zmniejszyła częstość VMS w porównaniu z placebo, z wyjątkiem niskich dawek donosowego sprayu E2 (0,15 mg) i plastrów transdermalnych (0,05 i 0,1 mg), progesteronu 300 mg, tybolonu 0,625 mg i deswenlafaksyny 50 mg.</p> <p>Obniżenie natężenia VMS</p> <p>Spośród dziewięciu schematów terapii uwzględnionych w meta-analizie dla tego PK, tibolon 2,5 mg był jedynym schematem HT. Schematy nie-HT obejmowały: deswenlafaksynę 50, 100, 150 i 200 mg oraz gabapentynę ER 1800 mg, fezolinetantem 30 i 45 mg i placebo. Dla porównań przeprowadzonych w parach, fezolinetant 45 mg był IS mniej skuteczny w zmniejszaniu nasilenia VMS względem tibolonu 2,5 mg, natomiast był IS bardziej skuteczny niż deswenlafaksyna 50 mg i placebo. Fezolinetant i wszystkie inne schematy (z wyjątkiem deswenlafaksyny 50 mg), IS zmniejszały nasilenie VMS w porównaniu z placebo.</p> <p>Odpowiedź na leczenie</p> <p>Odpowiedź na leczenie była oceniana w 11 badaniach, obejmujących 17 schematów leczenia (10 HT, 6 nie-HT i placebo). Schematy HT składały się z różnych dawek doustnej i przezskórnej terapii estrogenowej (ET) i EPT, tybolonu 2,5 mg, syntetycznej CE 0,45 mg/bazedoksyfenu (BZA) 20 mg i CE 0,625 mg/BZA 20 mg; schematy nie-HT były ograniczone do fezolinetantu 45 i 30 mg oraz deswenlafaksyny 50 do 200 mg.</p> <p>Dla porównań przeprowadzonych w parach nie wykazano żadnych wyników IS, natomiast fezolinetant wykazał liczbowo niższy odsetek odpowiedzi niż leczenie schematem tibolon 2,5 mg i CE 0,625 mg/BZA 20 mg. Wyniki OR były liczbowo na korzyść fezolinetantu względem: plastra przezskórnego E2 0,014 mg, natomiast liczbowo na niekorzyść względem: E2 1 mg/progesteron 100 mg i CE 0,45 mg/BZA 20 mg. Dla Fezolinetantu wykazano liczbowo wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie względem deswenlafaksyna 50 mg; Dla wszystkich schematów (z wyjątkiem deswenlafaksyny 50 mg) wykazano IS wyższe szanse na odpowiedź względem placebo.</p> <p>Wnioski:</p> <p>Schematy HT, dla których wykazano IS wyższą skuteczność względem fezolinetant 45 w terapii VMS, nie są dostępne w Stanach Zjednoczonych. Fezolinetant raz dziennie wykazał IS wyższą skuteczność niż inne terapie nie-HT, dla obniżania częstości występowania umiarkowanego do ciężkiego VMS.</p> <p>Dane dotyczące schematów: ET, EPT lub CE/BZA nie pozwoliły na ocenę zmniejszenia nasilenia VMS. Fezolinetant i zatwierdzone schematy tych terapii nie różniły się IS pod względem zmniejszenia częstości VMS.</p> <p>Tybolon 2,5 mg, schemat HT szeroko dostępny poza Stanami Zjednoczonymi, jest IS skuteczniejszy niż fezolinetant w zmniejszaniu nasilenia, ale nie częstości umiarkowanego do ciężkiego VMS. Na podstawie pośrednich porównań w NMA, fezolinetant był IS skuteczniejszy w zmniejszaniu częstości umiarkowanego do ciężkiego VMS względem terapii nie-HT.</p>
--	--	---

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W ramach zlecenia MZ nie przekazano danych umożliwiających przedstawienie aktualnych wydatków na ocenianą technologię lekową. Wynika to prawdopodobnie z niedawnego wprowadzenia leku na rynek.

9.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą na jedną pacjentkę przypada 13 opakowań leku Veozza na rok terapii. Koszt refundacji na jedną pacjentkę wyniesie 5 021,25 PLN. Poniżej przedstawiono wyliczenia potencjalnego wpływu na budżet refundacji wnioskowanej technologii.

Tabela 5. Obliczenia kosztów refundacji na 1 i 100 pacjentek.

Wskazanie	Koszt refundacji na 1 pacjentkę [PLN]	Koszt refundacji na 100 pacjentek [PLN]
Leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą	5 021,25	502 125

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 17.10.2024 r., znak PLD.45340.1180.2024.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 17.10.2024 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- Veozza, Fezolinetantum, tabletki powlekane, 45 mg;

we wskazaniu:

- leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych (ang. *vasomotor symptom*, VMS) związanych z menopauzą u pacjentek w trakcie profilaktycznej antyestrogenowej hormonoterapii w oparciu o tamoksyfen z powodu przedinwazyjnego raka piersi;

sprowadzanego z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Nie odnaleziono szczegółowych informacji na temat problemu zdrowotnego zgodnego z przedmiotowym zleceniem: pacjentek z objawami naczynioruchowymi, związanymi z menopauzą, w trakcie profilaktycznej antyestrogenowej hormonoterapii w oparciu o tamoksyfen z powodu przedinwazyjnego raka piersi.

Objawy wazomotoryczne są najczęstszymi dolegliwościami okresu menopauzalnego. Etiopatogeneza objawów naczynioruchowych nie jest do końca wyjaśniona. Objawy naczynioruchowe utrzymują się u 60–80% pacjentek po menopauzie. Częściej pojawiają się u kobiet z zespołem napięcia przedmiesiączkowego. U 60% kobiet utrzymują się krócej niż 7 lat, ale u 15% występują nawet ponad 10 lat.

Ostatnie krwawienie miesięczne występuje średnio między 50. a 52. r.ż. W 2000 r. średnia długość życia kobiet wynosiła ok. 80 lat, a w 1900 r. – tylko 49 lat. W związku z wydłużaniem życia stajemy się społeczeństwem starzejącym się, a 1/3 życia współczesnych kobiet przypada na okres pomenopauzalny. W USA w 2021 r. 5 mln kobiet osiągnie wiek menopauzalny. Około 80% kobiet w tym czasie skarży się na uderzenia gorąca czy nocne poty.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 3 rekomendacje kliniczne, w których opisano możliwe do zastosowania sposoby leczenia VMS (Khan 2023, Lyer 2024, Kling 2024). W żadnej rekomendacji nie przedstawiono typowych zaleceń, dotyczących preferowanych schematów leczenia, linii terapii. Odnalezione rekomendacje mają postać opisową. W rekomendacji nie przedstawiono również oddzielnych informacji na temat postępowania u pacjentek z jednocześnie występującym nowotworem piersi.

We wszystkich odnalezionych dokumentach odniesiono się do wnioskowanej technologii medycznej. Przedstawiono informacje o wynikach dotychczasowych badań klinicznych i opisano ją jako jedną z skutecznych i bezpiecznych opcji leczenia VMS.

Podstawową metodą leczenia pacjentów z VMS jest zastosowanie różnorodnych schematów hormonoterapii (HT), zwykle opartych na różnych związkach estrogenów. U pacjentów z przeciwwskazaniami do HT stosuje się leki z grupy: selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), gabapentynoidy, oksybutyninę i klonidyna. Stosuje się również interwencje nefarmakologiczne obejmujące terapie behawioralno-kognitywną, zmianę stylu życia, odchudzanie.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnej publikacji dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania fezolinetantu u pacjentek z objawami naczynioruchowymi związanymi z menopauzą i jednocześnie chorujących na nowotwór piersi.

Wśród przeanalizowanych publikacji odnaleziono jedynie abstrakt konferencyjny Fabian 2024. W tej publikacji przedstawiono informację, iż dla pacjentek z objawami naczynioruchowymi związanymi z menopauzą i z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka piersi, jedną z możliwych terapii zmniejszających/łagodzących objawy naczynioruchowe są preparaty z grupy niehormonalnych antagonistów receptora NK3 (np.: fezolinetant). Jako alternatywne metody wymieniono również:

- tkankowo-selektywny kompleks estrogenowy basedoksyfen w połączeniu ze sprzężonym estrogenem;
- gabapentyny, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI)

Należy jednak zwrócić uwagę, iż typ publikacji (abstrakt konferencyjny – źródło nierecenzowane), populacja (pacjentki z podwyższonym ryzykiem rozwoju raka piersi, a nie zgodnie z przedmiotowym wnioskiem pacjentki z przedinwazyjnym rakiem piersi) oraz brak wskazania jakichkolwiek źródeł, znacząco ograniczają możliwość wnioskowania na podstawie Fabian 2024 na temat ocenianego problemu decyzyjnego.

W związku z powyższym, poniżej przedstawiono informacje odnalezione w trakcie prac nad raportem dla szerszej populacji chorych: Veozza u pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą (OT.4211.21.2024).

W ramach przeglądu systematycznego do raportu włączono 6 opracowań wtórnych: 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą przedstawiające wyniki dla porównania fezolinetantu lub leków z grupy NK3 względem placebo (Akhtar 2024, Elhusein 2024, Elnaga 2024), 1 przegląd systematyczny opisujący skuteczność leków z grupy NK3 (Hassan 2024), 1 przegląd systematyczny zawierający porównanie jakościowe skuteczności NK3 w porównaniu z SNRIs/SSRIs (Menown 2024) oraz przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący skuteczności fezolinetantu i terapii hormonalnej (HT) oraz nie-HT w leczeniu VMS u kobiet po menopauzie (Morga 2024).

W badaniach dotyczących porównania z PLC, wykazano wyższą skuteczność fezolinetantu dla wszystkich ocenianych punktów końcowych. Charakteryzował się też korzystnym profilem bezpieczeństwa.

W badaniu Hassan 2024 wskazano, iż aktualnie dostępne dowody potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo fezolinetantu w terapii VMS, jednak konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia istniejącej wiedzy i potwierdzenia długoterminowego bezpieczeństwa. Obecne badania RCT dostarczają umiarkowanie silnych dowodów na to, że terapie z użyciem antagonistów receptora NK3R są skuteczne i bezpieczne dla pacjentek z VMS.

Jakościowa analiza badań uwzględnionych w publikacji Menown 2024 wskazuje, że leki z grupy NK3 mają wyższą skuteczność w terapii HF niż leki z grupy SNRI. Należy oczekiwać na dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (w tym ocena LFT) z trwających badań fazy 3.

W publikacji Morga 2024 wykazano iż fezolinetant był IS skuteczniejszy niż inne terapie nie-HT, w obniżaniu częstości występowania umiarkowanego do ciężkiego VMS.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów naczynioruchowych związanych z menopauzą na jedną pacjentkę przypada 13 opakowań leku Veozza na rok terapii. Koszt refundacji na jedną pacjentkę wyniesie 5 021,25 PLN, a na 100 pacjentek 502 125 PLN.

Abstract SS02-02: Hormone Replacement and Alternatives for Relief of Vasomotor Symptoms in Women at Increased Risk for Breast Cancer

11. Źródła

Badania i wytyczne kliniczne	
Akhtar 2024	Akhtar S.M.M., Efficacy and safety of fezolinetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Int J Gynecol Obstet.</i> 2024;166:969–983
Elhusein 2024	Elhusein A.M., Menopausal symptom management: Fezolinetant's varied doses provide effective relief for vasomotor symptoms in women - A metaanalysis of 3291 participants, <i>African Journal of Reproductive Health</i> March 2024; 28 (3):99
Elnaga 2024	Elnaga A.A.A., Effectiveness and safety of fezolinetant in alleviating vasomotor symptoms linked to Menopause.: A systematic review and Meta-Analysis, <i>European Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 297 (2024) 142–152
Fabian 2024	Fabian C, Abstract SS02-02: Hormone Replacement and Alternatives for Relief of Vasomotor Symptoms in Women at Increased Risk for Breast Cancer, <i>Cancer Res</i> (2024) 84 (9_Supplement): SS02-02.
Hassan 2024	Hassan F, Saleem A, Samuel SS, Sarfraz Z, Sarfraz A, Sarfraz M, KC M. Neurokinin 1/3 receptor antagonists for menopausal women: A current systematic review and insights into the investigational non-hormonal therapy. <i>Medicine</i> 2023;102:23(e33978).
Khan 2023	Khan S.J., Vasomotor Symptoms During Menopause: A Practical Guide on Current Treatments and Future Perspectives, <i>International Journal of Women's Health</i> 2023:15 273–287
Kling 2024	Kling J.M., Management of the Vasomotor Symptoms of Menopause: Twofers in Your Clinical Toolbox, <i>Mayo Clin Proc.</i> n July 2024;99 (7):1142-1148 https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2024.03.028
Lyer 2024	Lyer T.K., Nonhormone therapies for vasomotor symptom management, <i>Cleveland Clinic Journal Of Medicine</i> Volume 91, Number 4 April 2024
Menown 2024	Menown S.J., Neurokinin 3 Receptor Antagonists Compared With Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors for Non-Hormonal Treatment of Menopausal Hot Flashes: A Systematic Qualitative Review, <i>Adv Ther</i> (2021) 38:5025–5045 https://doi.org/10.1007/s12325-021-01900-w
Morga 2024	Morga D., Systematic review and network meta-analysis comparing the efficacy of fezolinetant with hormone and nonhormone therapies for treatment of vasomotor symptoms due to menopause, <i>Menopause: The Journal of The Menopause Society</i> Vol. 31, No. 1, pp. 68-76 DOI: 10.1097/GME.0000000000002281
Pozostałe publikacje	
ChPL Veozą	Charakterystyka Produktu Leczniczego Veozą
Sobstyl 2011	Sobstyl M., Objawy naczynioruchowe w menopauzie – diagnostyka i leczenie, https://www.termedia.pl/Vasomotor-symptoms-in-menopause-diagnostic-and-treatment.4,16958,1,1.html

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania: 20.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
17	((Fezolinetan*) OR (Veozą)) AND (("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Breast"[Mesh]) OR (Breast*[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract]))))	0
16	((Fezolinetan*) OR (Veozą)) AND (("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Breast"[Mesh]) OR (Breast*[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])))) - Schema: all	0
15	(Fezolinetan*) OR (Veozą)	86
14	Fezolinetan*	85
13	Veozą	2
12	("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Breast"[Mesh]) OR (Breast*[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract]))	527,599
11	"Breast Neoplasms"[Mesh]	361,076
10	((("Breast"[Mesh]) OR (Breast*[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract]))	486,84
9	("Breast"[Mesh]) OR (Breast*[Title/Abstract])	606,735
8	Breast*[Title/Abstract]	596,72
7	"Breast"[Mesh]	55,229
6	(((("Neoplasms"[Mesh]) OR (carcinoma[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (cancer*[Title/Abstract])) OR (tumor*[Title/Abstract])	5,232,461
5	"Neoplasms"[Mesh]	4,043,268
4	carcinoma[Title/Abstract]	755,955
3	neoplasm*[Title/Abstract]	329,095
2	cancer*[Title/Abstract]	2,471,358
1	tumor*[Title/Abstract]	1,895,101

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania: 20.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp breast cancer/	587584
2	exp malignant neoplasm/	4232840
3	"cancer*".ab,kf,ti.	3385708
4	"tumor*".ab,kf,ti.	2418890
5	"neoplasm*".ab,kf,ti.	328207
6	"carcinoma*".ab,kf,ti.	1020426
7	3 or 4 or 5 or 6	4950276
8	2 or 7	5914617
9	exp breast/	96650
10	"breast*".ab,kf,ti.	788162
11	mamma.ab,kf,ti.	712
12	9 or 10 or 11	806482
13	8 and 12	660085

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
14	1 or 13	768339
15	veoza.af,ab,kf,ti.	5
16	"Fezolinetan*".af.	178
17	15 or 16	178
18	14 and 17	13

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane badań pierwotnych i wtórnych (data wyszukiwania: 20.11.2024 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	20640
#2	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	127536
#3	(cancer*):ti,ab,kw OR (tumor*):ti,ab,kw OR (neoplasm*):ti,ab,kw OR (carcinoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	277050
#4	#2 OR #3	290149
#5	MeSH descriptor: [Breast] explode all trees	1165
#6	(breast*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	67811
#7	#5 OR #6	67833
#8	#4 AND #7	50087
#9	#8 OR #1	50087
#10	(veoza):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#11	fezolinetan*	67
#12	#10 OR #11	67