



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2026011204

Datum 27 mei 2026
Betreft GVS-advies fezolinetant (Veoza®) voor vasomotorische symptomen (VMS) geassocieerd met de menopauze

Dit is een rectificatie van de brief met datum 18 maart 2026 (referentie 2026005966). Het Zorginstituut heeft op verzoek van de NHG de omschrijving van de plaatsbepaling in deze brief en in het FT-rapport genuanceerd.

Geachte mevrouw Hermans

Zorginstituut Nederland adviseert u hierbij om fezolinetant (Veoza®) op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) op bijlage 1B voor bepaalde patiënten met vasomotorische symptomen (VMS) geassocieerd met de menopauze. Aanleiding voor dit advies vormde uw verzoek in de brief van 12 augustus 2025 (CIBG-25-08558). Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

Aandoening

Ongeveer 80% van de vrouwen in de overgang heeft last van overgangsklachten. Deze klachten ontstaan door een verandering in de hormoonhuishouding. Bij 1 op de 3 vrouwen zijn de klachten zo ernstig dat deze hun dagelijks leven beïnvloeden. Er kunnen verschillende symptomen worden ervaren van de overgang. Vasomotorische symptomen zijn klachten zoals opvliegers en nachtelijk zweten. Dit zijn de meest voorkomende klachten van vrouwen tijdens de overgang. Momenteel worden vrouwen met overgangsklachten bij voorkeur behandeld met hormoonsuppletie therapie. Er zijn echter vrouwen die door verschillende redenen niet behandeld kunnen worden met hormoonsuppletie therapie. Het gaat bijvoorbeeld om vrouwen die eerder een hormoon-afhankelijke tumor hebben gehad. Hen behandel je bij voorkeur niet met hormonen omdat hiermee het risico op terugkomst van de tumor wordt vergroot. Als hormoonsuppletie therapie ontraden wordt kan een behandeling met clonidine overwogen worden. Veel vrouwen zien hier echter vanaf door de vervelende bijwerkingen. Het Zorginstituut schat in dat zo'n 7,5% van de vrouwen die graag behandeld willen worden voor vasomotorische symptomen geassocieerd met de menopauze niet geschikt is voor behandeling met hormoonsuppletie.

Geregistreerde indicatie

Fezolinetant is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) geassocieerd met de menopauze en beschikbaar in filmomhulde tabletten van 45 mg welke eenmaal daags worden gedoseerd.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon

A. van der Waal
vragen@zinl.nl

Onze referentie

2026011204

Claim registratiehouder

Fezolinetant heeft bij de geregistreerde indicatie voor patiënten die hormoonsuppletie therapie ongeschikt zijn een meerwaarde ten opzichte van geen actieve medische behandeling.

De registratiehouder verzoekt daarbij om opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor patiënten die ongeschikt zijn voor hormoonsuppletie therapie wegens een contra-indicatie, waarschuwing of patiënten die hiermee gestopt zijn wegens medische redenen.

Advies

Zorginstituut Nederland adviseert u om fezolinetant voor de behandeling van vrouwen met matige tot ernstige vasomotorische symptomen geassocieerd met de menopauze en voor wie hormoonsuppletie ongeschikt is op te nemen op bijlage 1B van het GVS. Opname gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die worden geschat op €2,3 miljoen in jaar 3.

Daarnaast adviseren wij u om fezolinetant op bijlage 2 van het GVS te plaatsen met de volgende nadere voorwaarden;

Voorwaarde fezolinetant

Uitsluitend voor een verzekerde met matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) geassocieerd met de menopauze die niet uitkomt met hormoonsuppletie therapie of bij wie er een contra-indicatie bestaat voor hormoonsuppletie therapie.

Inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat fezolinetant *niet* onderling vervangbaar is met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen. Op grond hiervan kan fezolinetant niet op bijlage 1A worden geplaatst. Het Zorginstituut heeft daarom beoordeeld of fezolinetant op bijlage 1B opgenomen kan worden.

Therapeutische waarde

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat fezolinetant bij genoemde indicatie een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg bij patiënten die ongeschikt zijn voor behandeling met hormoonsuppletie therapie. Momenteel kunnen deze patiënten ook behandeld worden met clonidine, maar dit geneesmiddel heeft veel bijwerkingen en is weinig effectief. Uit de declaratiedata blijkt dan ook dat dit steeds minder wordt voorgeschreven en daarom is best ondersteunende zorg als vergelijkende behandeling gekozen in deze beoordeling.

Het Zorginstituut concludeert op basis van de DAYLIGHT en SKYLIGHT studies dat het gebruik van fezolinetant het aantal opvliegers kan verminderen en slaap en kwaliteit van leven kan verbeteren bij vrouwen met matig tot ernstige VMS die ongeschikt zijn voor een behandeling met hormonen en ziet dit tezamen als een klinisch relevant effect. Wel geeft het gebruik een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen waaronder leverschade. Verder blijkt uit de studieresultaten dat bij

een deel van de vrouwen geen verbetering optreedt. In de praktijk is het om deze reden belangrijk om na het starten van een behandeling met fezolinetant tijdens controles regelmatig een individuele afweging te maken of het geneesmiddel het gewenste effect heeft.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Hormoonsuppletie therapie blijft volgens de beroepsgroep voor vrouwen in de overgang op dit moment de meest effectieve behandeling. Bij hormoonsuppletie therapie worden de dalende hormoonspiegels in het lichaam van de vrouw weer aangevuld en dit heeft effect op alle symptomen van de overgang. Fezolinetant werkt alleen op VMS doordat het werkingsmechanisme van dit geneesmiddel specifiek in het thermo regulerende centrum in de hersenen aangrijpt. De beroepsgroep geeft aan dat hormoonsuppletie beter werkt dan fezolinetant en dit wordt ondersteund door gepubliceerde meta-analyses. Het geven van een minder effectieve behandeling is niet doelmatig en daardoor zouden enkel vrouwen die niet behandeld kunnen worden met hormoonsuppletie voor fezolinetant in aanmerking moeten komen.

Datum
27 mei 2026

Onze referentie
2026011204

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat fezolinetant bij de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) geassocieerd met de menopauze bij vrouwen voor wie hormoonsuppletie therapie ongeschikt is, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft daarbij een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Budgetimpactanalyse

De Nederlandse beroepsgroep geeft aan dat 5 à 10% van de vrouwen die graag behandeld willen worden voor hun VMS, niet voor hormoonsuppletie therapie in aanmerking komen. Het Zorginstituut schat in dat 4931 vrouwen met fezolinetant voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per persoon per jaar komen uit op €646. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van € 2,3 miljoen in het derde jaar wanneer wordt gerekend met 7,5% van de vrouwen die ongeschikt zijn voor behandeling met hormoonsuppletie therapie. Het zou kunnen dat de behandeling mogelijk wat breder wordt ingezet omdat er momenteel veel aandacht is voor overgangsklachten en er steeds meer vrouwen zijn die afzien van hormonale behandeling, of de inschatting van de beroepsgroep te laag was. Daarom is ook een scenario van 20% doorgerekend wat zou resulteren in een macrokostenbeslag van 6,2 miljoen.

Kosteneffectiviteit

Er wordt een beperkte impact verwacht op het macrokostenbeslag. Op basis daarvan is een farmaco-economische analyse niet aan de orde.

Passende Zorg

Fezolinetant is minder effectief en duurder dan hormoonsuppletie therapie. Daarom is het niet doelmatig om vrouwen die behandeld kunnen worden met hormoonsuppletie therapie te behandelen met fezolinetant. De Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) heeft aangegeven enkel vrouwen met een contra indicatie of vrouwen die om medische redenen moeten stoppen met hormoonsuppletie therapie te behandelen met fezolinetant. Het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) heeft voornamelijk geen plaatsbepaling gedaan voor fezolinetant in de eerste lijn. Het Zorginstituut acht het daarom

passend dat voorlopig alleen gynaecologen dit geneesmiddel voorschrijven.
Zorgverzekeraars kunnen dit meenemen in de controlering van naleving van de
bijlage 2 voorwaarden.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Datum
27 mei 2026

Hoogachtend,

Onze referentie
2026011204



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- Toets onderlinge vervangbaarheid
- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse



Zorginstituut Nederland

Toets onderlinge vervangbaarheid fezolinetant (Veozia®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing
in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Definitief | 27 januari 2026

Colofon

Zaaknummer	2024025692
Contactpersoon	Dr. A. van der Waal
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Toets onderlinge vervangbaarheid	4
1.1	Fezolinetant (Veoza®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
1.3	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid	4
1.4	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	4
1.4.1	Gelijksoortig indicatiegebied	4
1.4.2	Gelijke toedieningsweg	4
1.4.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	4
1.4.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	4
1.5	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	4
1.6	Beoordeling therapeutische waarde	4
	Literatuur	6

1 Toets onderlinge vervangbaarheid

In de brief van 12 augustus 2025 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel fezolinetant (Veoza®).

1.1 Fezolinetant (Veoza®)

Samenstelling¹

Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg fezolinetant. Een verpakking bevat 28 tabletten.

Geregistreerde indicatie¹

Fezolinetant is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) geassocieerd met de menopauze.

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van fezolinetant (Veoza®) stelt dat fezolinetant niet onderling vervangbaar is met andere geneesmiddelen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

1.3 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er is één geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'vasomotorische symptomen (VMS) geassocieerd met de menopauze bij vrouwen die ongeschikt zijn voor hormoonsuppletie therapie (HST)', namelijk clonidine.²

Op voorhand kan reeds worden geconcludeerd dat fezolinetant niet geclusterd kan worden met clonidine vanwege klinisch relevante verschillen in eigenschappen. De beroepsgroep beschouwt clonidine als beperkt effectief en schrijft dit geneesmiddel steeds minder voor. Om die reden is fezolinetant niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen in het GVS.

1.4 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

1.4.1 Gelijksortig indicatiegebied

N.v.t.

1.4.2 Gelijke toedieningsweg

N.v.t.

1.4.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

N.v.t.

1.4.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

N.v.t.

1.5 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Fezolinetant is niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS. Bekeken moet worden of fezolinetant in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

1.6 Beoordeling therapeutische waarde

Fezolinetant voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van vrouwen met matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) geassocieerd met de menopauze voor wie HST ongeschikt is. Het Zorginstituut concludeert op basis van de beschikbare data dat fezolinetant een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Voor de onderbouwing van de conclusie stand van de wetenschap en praktijk en de therapeutische waarde van fezolinetant wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport.

Literatuur

1. EMA. SmPC 2025.
2. Zorginstituut. Farmacotherapeutisch Kompas: clonidine. Retrieved 27-01-2026, from <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/clonidine>.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport fezolinetant (Veoza®) bij de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen die geassocieerd zijn met de menopauze

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 26 mei 2026

Colofon

Zaaknummer	2024025692
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Dit is een gecorrigeerde versie van het reeds verzonden rapport met datum 16 maart 2026. De wijziging betreft een nuancering in de plaatsbepaling van de beroepsgroep.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	8
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	9
1.2.1	De overgang	9
1.2.2	Symptomen en ernst	9
1.2.3	Prevalentie en incidentie	10
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	10
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	13
2.1	Vraagstelling	13
2.1.1	PICO	13
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	13
2.1.3	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	13
2.2	Zoekstrategie	15
2.3	Selectiecriteria	15
3	Resultaten	16
3.1	Resultaten literatuursearch	16
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	16
3.3	Gunstige effecten interventie	18
3.3.1	Frequentie van VMS	18
3.3.2	Ernst van VMS	20
3.3.3	Slaapverstoringen	20
3.3.4	Kwaliteit van leven	21
3.3.5	Overige overwegingen	22
3.4	Ongunstige effecten	26
3.4.1	Incidentie ernstige ongunstige effecten	26
3.4.2	Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten	26
3.4.3	Overige overwegingen	27
3.5	Ervaring	27
3.6	Toepasbaarheid	28
3.7	Gebruiksgemak	28
4	Eindbeoordeling	29
4.1	Bespreking relevante aspecten	29
4.1.1	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	29
4.1.2	Werkingsmechanisme	29
4.1.3	Passend onderzoek argumenten	29
4.1.4	Effectiviteitsargumenten	29
4.1.5	Medische argumenten	30
4.1.6	Overige argumenten	30
4.1.7	Afweging relevante aspecten	30
4.2	Eindconclusie	31
5	Farmacotherapeutisch Kompas	32
5.1	Oud advies	32

5.2	Nieuw advies	32
	Bijlage 1: Zoekstrategie	33
	Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies	34
	Bijlage 3: Overzicht literatuur search	36
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	40
	Bijlage 5: Baseline tabel	41
	Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	42
	Bijlage 7: GRADE evidence profiel	43
	Bijlage 8: HST ongeschikt volgens registratiehouder	45
	Bijlage 9: HST ongeschikt in DAYLIGHT	47
	Bijlage 10: NMA behandeling van matige tot ernstige VMS	48
	Literatuur	49

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ALAT	alanineaminotransferase
ASAT	aspartaataminotransferase
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
DLI	Geneesmiddel geïnduceerd leverletsel (<i>drug-induced injury</i>)
DMS	Dutch Menopause Society
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FU	<i>Follow up</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HST	hormoonsuppletie therapie
LFT	leverfunctietest
LS mean	Least squares mean
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
MID	minimal important difference
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NK-3	neurokinine 3
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
PROMIS SD SF 8b	Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance - Short Form 8b
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TEAE	treatment emergent adverse events
VMS	vasomotorische symptomen (opvliegers)

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van fezolinetant (Veoza®) bij de behandeling van van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) geassocieerd met de menopauze. Fezolinetant is daarbij vergeleken met best ondersteunende zorg op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

VMS komen voor bij 80% van alle vrouwen tijdens de overgang. VMS hebben invloed op verschillende aspecten van het dagelijkse leven waaronder slaap, stemming, concentratie, energie en seksualiteit. De meeste vrouwen met overgangsklachten kunnen bij de huisarts terecht voor advies en/of een medicamenteuze behandeling. Vrouwen met complexe overgangsklachten en/of contra-indicaties voor een medicamenteuze behandeling kunnen doorverwezen worden naar een gynaecoloog. Voordat een medicamenteuze behandeling overwogen wordt, beoordelen huisartsen en gynaecologen altijd eerst of leefstijlverandering of counseling mogelijk de klachten kan reduceren. Als leefstijlverandering niet aan de orde is, dan is hormoonsuppletie therapie (HST) de standaardbehandeling van VMS. Voor sommige vrouwen wordt een behandeling met HST afgeraden vanwege verhoogde risico's op ernstige bijwerkingen. Voor vrouwen met een absolute contra-indicatie voor HST, onder andere door voorgeschiedenis van hormoon-afhankelijke tumoren, is momenteel geen adequate behandeling voor VMS beschikbaar.

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor vrouwen met matige tot ernstige VMS voor wie HST ongeschikt is. Het Zorginstituut heeft getoetst of bij deze indicatie fezolinetant een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

Voor de beoordeling van fezolinetant zijn drie klinische studies bekeken. De DAYLIGHT studie waarin specifiek vrouwen zijn geïncludeerd die ongeschikt zijn voor HST en twee klinische studies waar vrouwen die ongeschikt zijn voor HST een subgroep vormden van de totale studiepopulatie.

In de DAYLIGHT studie zijn vrouwen behandeld met fezolinetant of placebo. Na behandeling met fezolinetant nam de frequentie van matige tot ernstige VMS af van 10,58/dag naar 2,61/dag. In de placebogroep nam de frequentie af van 10,75/dag naar 4,67/dag. Het verschil tussen beide behandelingen was minder dan de klinische relevantiegrens van 2. Er is aanvullend gekeken naar het percentage responders die een klinisch relevante verlaging van VMS hadden na behandeling. Dit percentage was klinisch relevant hoger in de groep vrouwen behandeld met fezolinetant. Voor ernst van de matige tot ernstige VMS, slaapverstoringen en kwaliteit van leven is de standardized mean difference (SMD) berekend wegens een gebrek aan een gepubliceerde interpatient MCID. Deze analyses laten voor deze uitkomstmaten een klinisch relevant verschil zien tussen fezolinetant en placebo. Vervolgens zijn ook responder-analyses uitgevoerd voor slaapverstoringen en kwaliteit van leven. Hieruit concludeert het Zorginstituut dat behandeling met fezolinetant waarschijnlijk leidt tot een klinisch relevante verlaging van slaapverstoringen en een klinisch relevante verlaging van klachten gemeten met MENQOL.

Uit meta-analyses blijkt dat voor vrouwen zonder contra-indicatie voor HST een behandeling met fezolinetant minder effectief is dan een behandeling met HST. Voor hen zal HST dus de eerstekeusbehandeling zijn. Voor vrouwen die om medische redenen geen HST kunnen krijgen is er een onvervulde behandelbehoefte. Op dit moment is voor hun klachten geen andere effectieve medicamenteuze behandeling beschikbaar. Fezolinetant zou bij veel van deze vrouwen hun VMS kunnen verminderen.

Het Zorginstituut concludeert dat vergeleken met placebo het effect van fezolinetant op de frequentie van matige tot ernstige VMS onzeker is, maar wel klinisch relevant. De responder-

analyses laten zien dat fezolinetant resulteert in een klinisch relevante verlaging van slaapverstoringen en een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven. Verder veroorzaakt fezolinetant mogelijk een klinisch relevante verhoging van de kans op ernstige ongunstige effecten. Voor vrouwen die geen HST kunnen gebruiken is sprake van een unmet medical need. Belangrijk hierbij is dat de positieve beoordeling grotendeels gebaseerd is op een responder-analyse. Dit betekent dat relatief gezien fezolinetant een grotere kans geeft op een klinisch relevante verbetering, maar dat er ook een groot percentage (40-50%) vrouwen is waarbij geen klinisch relevante verbetering optreedt. In de praktijk is het om deze reden belangrijk om na het starten van een behandeling met fezolinetant tijdens controles regelmatig een individuele afweging te maken van de gunstige en ongunstige effecten. Het Zorginstituut overweegt daarnaast bijlage 2 voorwaarden om te waarborgen dat alleen vrouwen die geen HST kunnen krijgen in aanmerking komen voor fezolinetant.

Op basis van deze argumenten concludeert het Zorginstituut dat de effectiviteit en veiligheid van fezolinetant wetenschappelijk voldoende zijn aangetoond bij de indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd.

Fezolinetant voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van vrouwen met matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) geassocieerd met de menopauze voor wie HST ongeschikt is. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat fezolinetant een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het toets onderlinge vervangbaarheid fezolinetant (Veoza®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 19 januari 2026.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van fezolinetant voor de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) geassocieerd met de menopauze t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Fezolinetant (Veoza®)

Type toedieningsvorm:

Veoza® dient oraal te worden ingenomen.

Geregistreerde indicatie:

Veoza® is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) geassocieerd met de menopauze.

Claim van de registratiehouder:

Fezolinetant heeft bij de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen voor patiënten die hormoonsuppletie therapie (HST) ongeschikt^a zijn een meerwaarde ten opzichte van geen actieve medische behandeling.^b

Doseringsadvies:

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 45 mg.

Samenstelling:

Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg fezolinetant.

Werkingsmechanisme:

Fezolinetant is een niet-hormonale selectieve neurokinine 3 (NK-3)-receptorantagonist. Het blokkeert de binding van neurokinine B (NKB) op het kisspeptine/neurokinine B/dynorfine (KNDy)-neuron, waarvan wordt verondersteld dat het de balans in de neuronale activiteit van KNDy in het thermoregulatiecentrum van de hypothalamus herstelt.

Bijzonderheden:

Bij de EMA is in december 2024 een aanvraag ingediend voor het geneesmiddel elinzanetant dat een soortgelijke indicatie heeft als fezolinetant, namelijk voor de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen gerelateerd aan natuurlijke menopauze of als gevolg door behandeling met endocriene therapie voor hormoongevoelige tumor. Elinzanetant is een duale NK-1 NK-3 antagonist.¹

In juli 2024 is de HIGHLIGHT studie (NCT06440967) gestart. Dit is een placebo-gecontroleerde RCT die de effectiviteit van fezolinetant onderzoekt voor de behandeling van VMS bij vrouwen met borstkanker die adjuvante endocriene therapie krijgen. De eerste resultaten van de studie worden eind 2026 verwacht.²

^a Binnen de groep waarvoor vergoeding wordt aangevraagd vallen drie subgroepen: vrouwen met een contra-indicatie voor HST, vrouwen met een waarschuwing voor HST en vrouwen die gestopt zijn met HST wegens medische redenen. Definities van de subgroepen zoals opgesteld door de registratiehouder staan in bijlage 8.

^b De term 'geen actieve medische behandeling' is gespecificeerd als geen medicamenteuze behandeling. In het rapport wordt dit omschreven als 'best ondersteunende zorg'.

1.2 Achtergronden

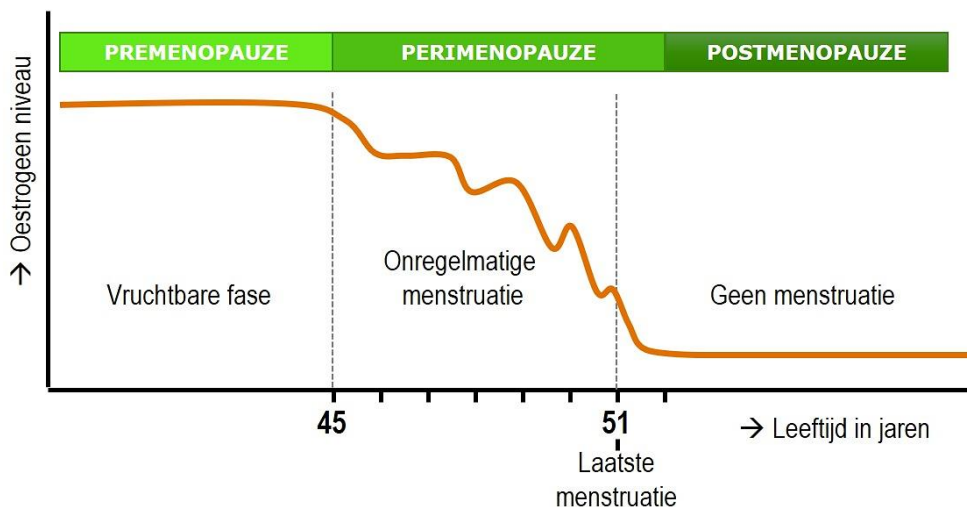
1.2.1 De overgang

Tijdens de overgang verandert de hormoonhuishouding van vrouwen en neemt de eierstokfunctie geleidelijk af. Door veroudering nemen de eicelvoorraad en kwaliteit van de overgebleven eicellen af. De uitrijping van eicellen neemt af en stopt uiteindelijk, met als gevolg zeer lage productie van oestrogeen en progesteron en hoge concentraties follikelstimulerend hormoon.^{3, 4} De menstruatiecyclus wordt onregelmatig en stopt uiteindelijk volkomen. Het moment van de laatste menstruatie wordt de menopauze genoemd. De menopauze kan ook geïnduceerd worden door verwijdering van de eierstokken of behandeling met chemotherapie of bestraling. De productie van oestrogeen en progesteron stopt niet plotseling maar vaak met schommelingen.⁴⁻⁶

De overgang kan onderverdeeld worden in drie fasen, de premenopauze, de perimenopauze en de postmenopauze; zie figuur 1. Tijdens de premenopauze neemt de oestrogeenspiegel al langzaam af, maar is de menstruatiecyclus nog wel regelmatig. De menopauze is één moment van de overgang en is gedefinieerd als het permanent uitblijven van de menstruatie, retrospectief vastgesteld nadat een vrouw 12 maanden amenorroe (uitblijven van menstrueel bloedverlies) heeft doorgemaakt zonder andere duidelijke pathologische of fysiologische oorzaak. De perimenopauze wordt in de literatuur verschillend gedefinieerd. In dit rapport wordt de definitie van de Nederlandse beroepsgroep gevolgd: de perimenopauze is de periode voor de menopauze, waarin de menstruaties veranderen, tot een jaar na de laatste menstruatie. De periode vanaf de laatste menstruatie wordt de postmenopauze genoemd.

Gemiddeld zijn vrouwen rond de 45 jaar als zij de eerste symptomen van de overgang opmerken bij het begin van de perimenopauze, die rond de 5 jaar duurt.⁶ De gemiddelde leeftijd van vrouwen in Nederland die de menopauze bereiken is 51 jaar.⁴

Figuur 1. De verschillende fasen van de overgang.



1.2.2 Symptomen en ernst

Ongeveer 80% van de vrouwen in de overgang heeft last van overgangsklachten. Bij 1 op de 3 vrouwen zijn de klachten zo ernstig dat deze hun dagelijkse leven beïnvloeden.⁶ Deze klachten beginnen als de hormoonhuishouding verandert bij de start van de perimenopauze. De individuele ervaringen van de symptomen geassocieerd met de menopauze variëren. Veel symptomen worden toegeschreven aan de menopauze, maar in epidemiologische studies worden alleen vasomotorische disfunctie en vaginale droogheid consistent daarmee geassocieerd. Andere veelvoorkomende symptomen zoals stemmingswisselingen, slaapproblemen, urine-incontinentie, cognitieve veranderingen, somatische klachten, seksuele disfunctie en een verminderde kwaliteit van leven kunnen secundair zijn aan andere symptomen, of verband houden met andere oorzaken.⁷

VMS, ook wel opvliegers genoemd, omvatten plotselinge hittegevoelens in het bovenlichaam, m.n. in hoofd, nek, borst en rug. VMS beginnen meestal met een plotselinge hittegevoelens die zich concentreert op de borst en het gezicht en zich snel verspreidt over het hele lichaam. De hittegevoelens duurt twee tot vier minuten en gaat vaak gepaard met hevig zweten en soms hartkloppingen. Soms volgen er rillingen en een angstig gevoel. Milde VMS zijn opvliegers zonder zweten, matige VMS zijn opvliegers die gepaard gaan met zweten en bij ernstige VMS zijn de opvliegers zo heftig dat de het dagelijks functioneren wordt belemmerd. VMS treden meestal meerdere keren per dag op, hoewel de frequentie kan variëren van slechts één of twee keer per dag tot wel één keer per uur overdag en 's nachts. VMS komen vooral 's nachts veel voor. Vrouwen hebben gemiddeld 17 VMS en 11 nachtelijke transpiraties per week.^{3, 4} In observationele studies worden gemiddeld 4 tot 6 VMS overdag gerapporteerd en eenzelfde aantal 's nachts.⁸ VMS hebben invloed op verschillende aspecten van het dagelijkse leven waaronder slaap, stemming, concentratie, energie en seksualiteit.^{9, 7}

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

VMS worden door ongeveer 80% van de vrouwen tijdens de overgang ervaren. Uit observationele studies blijkt dat zij vaak beginnen in de vroege perimenopauze. De duur van VMS is gemiddeld 7,4 jaar vanaf het moment dat zij zich openbaren. Zij kunnen echter tot wel 20 jaar na de menopauze aanhouden.^{3, 4} In meerdere observationele studies werd gevonden dat de frequentie van VMS het hoogst is in de late perimenopauze.^{10, 7} De incidentie van overgangsklachten in de huisartsenpraktijk is 26 per 1000 vrouwen per jaar in de leeftijd 45-64 jaar.⁴ Het NIVEL rapporteerde recent dat in 2022 ongeveer 105.000 vrouwen de huisarts bezochten in verband met klachten gerelateerd aan de overgang.¹¹

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Voor de beschrijving van de huidige standaardbehandeling in de Nederlandse dagelijkse praktijk wordt in eerste instantie gekeken naar de richtlijnen, standaarden en standpunten die door de Nederlandse beroepsgroep worden gedragen. Over het algemeen betreft dit de Nederlandse richtlijnen. In sommige gevallen verwijst de Nederlandse beroepsgroep naar en handelt (ook) conform de Europese of internationale richtlijnen en standaarden. Deze informatie wordt dan tevens beschreven en meegewogen voor het in kaart brengen van de behandelpraktijk.

1.2.4.1 *Richtlijnen en standaarden*

Voor de behandeling van VMS geassocieerd met de overgang zijn Nederlandse richtlijnen beschikbaar van de volgende beroepsgroepen: het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG).

Richtlijn NHG

Het NHG heeft de richtlijn "De Overgang" in juni 2022 gepubliceerd en deze voor het laatst aangepast in februari 2024.⁴ De richtlijn beschrijft wanneer vrouwen in aanmerking komen voor hormoon-suppletie-therapie (HST). Als een vrouw hinderlijke beperkingen ondervindt van VMS wordt HST overwogen. Het gunstige effect van HST wordt daarbij afgewogen tegen zeldzame bijwerkingen waaronder veneuze trombo-embolieën, myocardinfarct, beroerte, borstkanker, endometriumcarcinoom.

HST wordt ontraden bij:

- eerder vastgestelde hormoonafhankelijke tumoren zoals borstkanker of endometriumcarcinoom;
- eerder vastgestelde veneuze trombo-embolieën, met of zonder trombofilie (dit geldt niet voor vrouwen die antistolling gebruiken);
- eerder vastgestelde hart- en vaatziekten;
- onverklaard vaginaal bloedverlies;
- ernstige leverfunctiestoornissen.

HST kan overwogen worden na beoordeling van het individuele risico op hart- en vaatziekten, veneuze trombo-embolieën en borstkanker. Hierbij worden ook mogelijkheden om het individuele risico te verlagen besproken, zoals stoppen met roken, minderen van alcohol, meer bewegen en afvallen.

Voor HST zijn orale en transdermale toedieningen van estradiol beschikbaar.

Als HST ontraden wordt kan een behandeling met clonidine overwogen worden. Daarbij dient rekening gehouden te worden met een beperkt effect en mogelijk hinderlijke bijwerkingen. Veel vrouwen zien er volgens het NHG daarom af een behandeling met clonidine.

Richtlijn NVOG

De NVOG publiceerde in 2018 de richtlijn "Management rondom de menopauze", en heeft deze in 2025 geüpdatet.⁵ In de richtlijn wordt hormoonsuppletie therapie (HST) besproken en behandelingen zonder hormonen.

Volgens de beroepsgroep wordt allereerst gekeken of een interventie zonder hormonen de klachten mogelijk kan verminderen. In de richtlijn worden een aantal behandelingen besproken voor vrouwen die geen hormonen mogen of willen gebruiken. Leefstijlinterventies kunnen overgangsklachten verminderen bij vrouwen met borstkanker die geen hormoontherapie mogen en/of willen. Meer beweging kan een gunstig effect hebben op kwaliteit van leven.

In de module "Behandeling bij overgangsklachten" wordt gesteld dat er gezondheidswinst te behalen is door hormonale behandeling van vrouwen met ernstige typische overgangsklachten. Het gebruik van verschillende combinaties van hormonen geeft mogelijk een verhoogd risico op mammacarcinoom en endometriumcarcinoom. Bij de combinatie estradiol met natuurlijk progesteron zijn er geen aanwijzingen op een verhoogd risico op mammacarcinoom en alleen bij gebruik langer dan vijf jaar mogelijk een gering verhoogd risico op endometriumcarcinoom. Daarnaast wordt gesteld dat verschillende typen progestagenen bij combinatie van oestradiol met progesteron geen verschillend risico geven op veneuze trombo-embolie (VTE) en cardiovasculaire aandoeningen.

In juni 2024 is de 'Praktische handleiding hormoonsuppletie therapie (HST) en geregistreerde niet hormonale farmacotherapie' van de Dutch Menopause Society (DMS) gepubliceerd als onderdeel van de richtlijn van de NVOG (Management van overgangsklachten).⁵ Hierin wordt het gebruik van HST bij hinderlijke overgangsklachten besproken. Volgens de handleiding is er bij gebruik van HST geen bewijs voor een verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen < 50 jaar en een zo goed als geen verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen > 50 jaar mits er geen andere risicofactoren, zoals een hoog BMI, aanwezig zijn. Daarnaast is er wel een laag extra risico op ovariumcarcinoom.

HST wordt in de NVOG ontraden bij de volgende contra-indicaties:

- Aanwezigheid of verdenking van borstkanker in de voorgeschiedenis.
- Meningeoom (contra-indicatie voor progestageen)
- Actieve of recente trombo-embolie (arterieel of veneus), post-trombose of aanwezigheid van trombofiele aandoening, tenzij actuele antistolling
- Leverziekten (cirrose, hepatitis, porfyrie, SLE)
- Abnormaal vaginaal bloedverlies (altijd vooraf onderzoek naar oorzaak).

In tegenstelling tot de NHG ziet de NVOG wel een toepassing van HST bij vrouwen met hart en vaatziekten. Er wordt aangeraden om een aangepaste dosering en toedieningsroute (transdermaal) te overwegen en extra controles in te plannen. Naast hart en vaatziekten wordt een aangepaste dosering en toedieningsroute van HST ook aangeraden bij de volgende aandoeningen: uterus myomatosus, endometriose of voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie, astma, diabetes mellitus, hypertensie, migraine, epilepsie, otosclerose, voorgeschiedenis met trombose, auto-immuunziekten m.n. met vasculaire betrokkenheid, leverfunctiestoornissen of cholelithiasis, familiale hypertriglyceridemie, dyslipidemie.

Vergelijkende behandeling

Wat betreft de vergelijkende behandeling geven de beroepsgroepen aan dat er geen goede behandeling beschikbaar is voor vrouwen voor wie HST ongeschikt is. Bij een niet optimale leefstijl is leefstijlverandering en counseling de eerste stap om VMS

te behandelen. De behandeling met clonidine, die nog wel in de richtlijnen staat, wordt beschouwd als niet (zo) effectief en kent veel bijwerkingen. Om deze redenen wordt clonidine steeds minder voorgeschreven door huisartsen. Gynaecologen geven aan clonidine niet voor te schrijven. Volgens de GIP-databank werden in 2022 circa 3.200 vrouwen in de leeftijdscategorie 45 - 74 jaar behandeld met clonidine. Dat betreft ~3% van het totaal aantal vrouwen dat zich in 2022 bij de huisarts meldde met overgangsklachten (3.200/105.000).¹ Dit komt overeen met de recente publicatie over voorschrijvingen bij 400 huisartspraktijken waar het percentage dat clonidine kreeg voorgeschreven tussen 2019 en 2023 afnam van 10% naar 5%.¹² Clonidine blijkt dus in de praktijk steeds minder voorgeschreven te worden bij vrouwen met VMS voor wie HST ongeschikt is. Het Zorginstituut ziet om deze redenen clonidine niet als de behandeling waarmee fezolinetant vergeleken moet worden. De vergelijkende behandeling voor de groep die ongeschikt is voor HST is best ondersteunende zorg.

1.2.4.2 *Plaatsbepaling fezolinetant*

Positionering Nederlandse beroepsgroepen

Het NHG en de NVOG geven aan een plek te zien bij vrouwen waarvoor HST ongeschikt is. Belangrijke overweging hierbij is dat HST effectief is voor alle klachten die samenhangen met de menopauze, en fezolinetant alleen werkzaam op VMS en niet voor andere klachten geassocieerd met de menopauze. Daarnaast is er, in tegenstelling tot HST, voor fezolinetant nog weinig bekend over effectiviteit en veiligheid op de lange termijn. Het NHG heeft vooralsnog geen plaatsbepaling gedaan voor fezolinetant in de eerste lijn. De NVOG concludeert dat in de tweede lijn de volgende vrouwen in aanmerking zouden komen voor fezolinetant: vrouwen met een voorgeschiedenis van hormoonafhankelijke tumoren, vrouwen met actieve of recente tromboembolie (arterieel of veneus), vrouwen met een trombofiele aandoening, tenzij actuele antistolling en vrouwen die om medische redenen gestopt zijn met HST.

¹ Het Zorginstituut neemt hierbij aan dat clonidine in de genoemde leeftijdscategorie alleen ingezet wordt voor VMS en niet voor de overige indicaties. Het werkelijke aantal vrouwen dat clonidine kreeg voorgeschreven voor de behandeling van VMS kan dus nog lager liggen.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van fezolinetant (Veoza®) voor de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) die geassocieerd zijn met de menopauze bij vrouwen voor wie HST ongeschikt is vergeleken met best ondersteunende zorg?

2.1.1 PICO

Tabel 2 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie:	Vrouwen met matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) die geassocieerd zijn met de menopauze en voor wie HST ongeschikt is. ^a
Interventie	Fezolinetant
Controle-interventie	Best ondersteunende zorg
Cruciale uitkomsten	Frequentie van matige tot ernstige VMS Ernst van VMS Slaapverstoring Kwaliteit van leven Ernstige ongunstige effecten Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Minimaal 3 maanden ^b

^a Onder 'HST ongeschikt' vallen volgens de beroepsgroep de volgende subgroepen:

- *contra-indicatie voor HST*: voorgeschiedenis van hormoon-afhankelijke tumor, actieve of recente trombo-embolie (arterieel of veneus), post-trombose of aanwezigheid van trombofiele aandoening, tenzij actuele antistolling
- *gestopt met HST* wegens medische redenen

^b De EMA stelt dat een minimale behandelduur van 3 maanden voldoende is voor de evaluatie van effectiviteit van een geneesmiddel voor de behandeling van VMS geassocieerd met de menopauze.³

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat de optimale studieopzet voor het beoordelen van de cruciale uitkomsten bij de voorliggende behandeling een randomized controlled trial (RCT) is waarbij patiënten, behandelaars en effectbeoordelaars daarvoor geblindeerd zijn. Voor de groep met een contra-indicatie voor HST en de groep HST stoppers is een placebo-gecontroleerde RCT wenselijk en haalbaar.

2.1.3 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

De beroepsgroep heeft bij het Zorginstituut aangegeven dat de onderstaande uitkomstmaten cruciaal zijn om de effectiviteit van de behandeling van matige tot ernstige VMS te beoordelen: de frequentie van en ernst van VMS, kwaliteit van slaap, kwaliteit van leven, en veiligheid.

Frequentie van matige tot ernstige VMS

De frequentie van matige tot ernstige VMS is een cruciale uitkomstmaat. VMS worden klinisch als volgt gedefinieerd:

- Mild: warmtegevoel zonder zweten
- Matig: warmtegevoel met zweten, waardoor de activiteit kan worden voortgezet
- Ernstig: warmtegevoel met zweten, waardoor de activiteit wordt stopgezet

De frequentie van matige tot ernstige VMS wordt per dag door de patiënt gerapporteerd. De CHMP adviseert om bij effectiviteitsstudies van nieuwe geneesmiddelen voor behandeling van VMS geassocieerd met de menopauze de frequentie van matige tot ernstige VMS als primair eindpunt te gebruiken. Deelnemers aan deze studies zouden minimaal een matige tot ernstige VMS frequentie van 5 per dag moeten hebben.¹³

Klinische relevantiegrens: De EMA noemt in de EPAR van fezolinetant een vermindering van ≥ 2 in VMS frequentie per dag bij de behandeling t.o.v. placebo klinisch relevant.³ In de EPAR staat geen onderbouwing of referentie van deze klinische relevantiegrens. In de literatuur zijn MCID 's beschreven op basis van intra-patiënt verschillen. Er zijn geen MCID's bekend die een klinisch relevant inter-patiënt verschil (tussen de behandelgroepen) hebben onderzocht. Op basis van data uit een klinische studie naar effectiviteit van hormoontherapie bij VMS werd de minimal clinically important difference (MCID) in VMS frequentie berekend op een reductie van ≥ 25 matige tot ernstige VMS per week t.o.v. baseline. Dat komt neer op een reductie van $\geq 3,6$ per dag.¹⁴ Daarnaast is in de publicatie van Morga et al. op basis van de registratiestudies van fezolinetant (SKYLIGHT1 &2) een MCID berekend van een reductie van matige tot ernstige VMS van 6,20 per dag t.o.v. baseline.¹⁵

Ernst van VMS

De ernst van VMS wordt als volgt berekend, waarbij een hogere score een hogere mate van ernst weergeeft:

$$[(\text{aantal milde opvliegers per dag} \times 1) + (\text{aantal matige opvliegers per dag} \times 2) + (\text{aantal ernstige opvliegers per dag} \times 3)] / \text{Totaal aantal dagelijkse milde/matige/ernstige opvliegers}$$

Klinische relevantiegrens: In de literatuur zijn MCID 's beschreven op basis van intra-patiënt verschillen. Er zijn geen publicaties gevonden waarin een klinisch relevant inter-patiënt verschil (tussen de behandelgroepen) is bepaald. Op basis van data uit een klinische studie naar effectiviteit van hormoontherapie bij VMS werd de minimal clinically important difference (MCID) van de ernst van VMS berekend als een reductie van 0,225 punten t.o.v. baseline.¹⁶

Slaapverstoringen

Slaapverstoringen worden beschouwd als cruciale uitkomstmaat. De kwaliteit van slaap kan met verschillende meetinstrumenten gerapporteerd worden. Bij studies naar de effectiviteit van geneesmiddelen voor de behandeling van VMS wordt de verstoring van de slaap vaak gerapporteerd door vrouwen m.b.v. de Patient-reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance - Short Form 8b (PROMIS SD SF 8b). De PROMIS SD SF 8b beoordeelt de slaapverstoringen in de afgelopen 7 dagen op basis van hoe de slaap wordt ervaren. Dit betreft onder andere het ervaren van rusteloze slaap, tevredenheid over de slaap, moeite met slapen, in slaap vallen, in slaap blijven, hoeveelheid slaap en kwaliteit van slaap. De lijst bestaat uit 8 items waarop per item een score van 1 tot 5 gegeven kan worden. Hogere scores duiden op meer verstoring van de slaap. De totaal score loopt van 8 tot 40.¹⁷

Klinische relevantiegrens: In de literatuur zijn MCID 's beschreven op basis van intra-patiënt verschillen. Er zijn geen publicaties gevonden waarin een klinisch relevant inter-patiënt verschil (tussen de behandelgroepen) is bepaald. Op basis van data uit de registratiestudies van fezolinetant is een minimal important difference (MID) van 8 punten verschil berekend en gepubliceerd.¹⁸

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven beschouwt het Zorginstituut als cruciale uitkomstmaat. Voor het meten van de kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar, zoals bijvoorbeeld de EuroQoL 5-Dimension questionnaire (EQ-5D), inclusief een visuele analoge score (VAS). Daarnaast is de conditie-specifieke MENQOL vragenlijst beschikbaar die is ontwikkeld voor vrouwen met klachten geassocieerd met de menopauze.¹⁹ De MENQOL vragenlijst bestaat uit 29 vragen die de menopauzale symptomen beoordelen op 4 domeinen: VMS, psychosociale klachten, fysieke klachten en seksuele klachten. Symptomen worden ieder gescoord op een schaal van 0 (geen last) tot 6 (extreem veel last). De MENQOL totaalscore is het gemiddelde van

de 4 domein scores en loopt van 0 tot 6. Een hogere score duidt op meer klachten en een lagere kwaliteit van leven.

Klinische relevantiegrens: Er zijn geen publicaties gevonden waarin een klinisch relevant inter-patiënt verschil (tussen de behandelgroepen) is bepaald. Op basis van data uit de registratiestudies van fezolinetant is voor de MENQOL score een minimal important difference (MID) van 0,9 punt verschil t.o.v. baseline berekend en gepubliceerd.^{18, 20}

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in januari 2026 een literatuursearch gedaan naar publicaties over fezolinetant bij matige tot ernstige VMS geassocieerd met de menopauze. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende **inclusiecriteria** zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Prospectieve klinische studies
- Gerandomiseerd onderzoek heeft de voorkeur
- Netwerk meta-analyses
- Systematische review

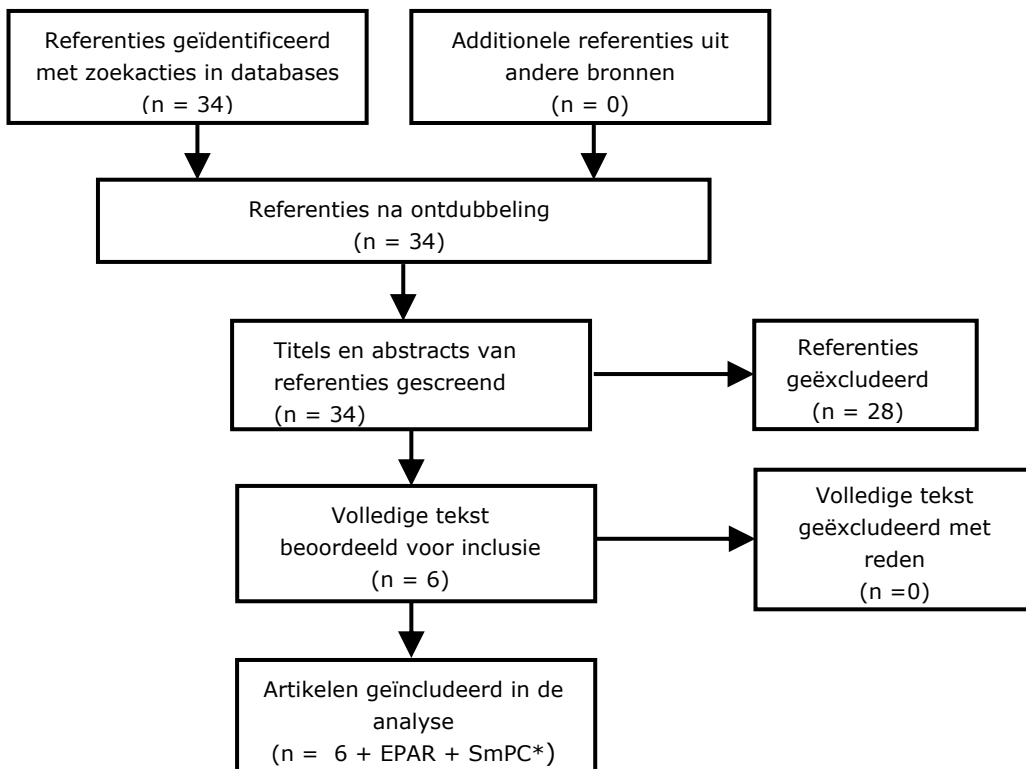
De volgende **exclusiecriteria** zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Observationele studies
- Congresbijdragen
- Niet-systematische reviews
- Beschouwende artikelen
- Case reports

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 34 referenties, waarvan 4 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De onderstaande PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



* De EPAR en SmPC van fezolinetant (Veoza®) zijn additioneel toegevoegd.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. Het overzicht van de literatuursearch is weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De effectiviteit en veiligheid van fezolinetant voor de behandeling van matige tot ernstige VMS geassocieerd met de menopauze zijn onderzocht in de SKYLIGHT en DAYLIGHT studies. In beide studies is behandeling met fezolinetant vergeleken met behandeling met placebo. Het belangrijkste verschil tussen beide studies is dat in de DAYLIGHT studie alleen vrouwen zijn geïncludeerd voor wie HST ongeschikt was.

DAYLIGHT studie

De DAYLIGHT studie is een fase III, gerandomiseerde multicenter klinische studie waarin fezolinetant is vergeleken met placebo. In deze studie werden vrouwen geïncludeerd die postmenopauzaal waren en minimaal 7 matige tot ernstige VMS per dag hadden. In deze studie werden alleen vrouwen geïncludeerd voor wie HST ongeschikt was; zie ook Tabel 3. Onder HST ongeschikt vielen de volgende groepen: een contra-indicatie voor HST, een waarschuwing voor HST, vrouwen die zijn gestopt met HST vanwege bijwerkingen (HST stoppers) en vrouwen die niet met HST behandeld wilden worden (HST avers). De specifieke criteria van de subgroepen staan beschreven in bijlage 9.

Het primaire eindpunt van de DAYLIGHT studie was het gemiddelde verschil in de frequentie van matige tot ernstige VMS tussen baseline en week 24. Er werd bepaald dat 220 deelnemers in elke behandelgroep 80% power zou geven om een verschil in frequentie van matige tot ernstige VMS te meten van -1,8 ten opzichte van placebo, uitgaande van een SD van 5,6. Prospectief gespecificeerde secundaire uitkomstmaten bestonden onder andere uit de ernst van matige tot ernstige VMS en de kwaliteit van slaap gemeten met de PROMIS SD SF vragenlijst.

Tabel 3. Overzicht van de studieopzet van de DAYLIGHT studie

DAYLIGHT	
Belangrijkste inclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd 40-65 • Postmenopauzaal (geen menstruaties in afgelopen 12 maanden of geen menstruaties in afgelopen 6 maanden en FSH > 40 IU/L of verwijdering eierstokken) • Gemiddeld minimaal 7 matige tot ernstige opvliegers geassocieerd met de menopauze per dag • Ongeschikt voor HST: HST contra-indicatie, HST waarschuwing (gebaseerd op medische voorgeschiedenis), HST stoppers en HST avers
Belangrijkste exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Voorgeschiedenis van maligne tumor in afgelopen 5 jaar • Een medische aandoening of chronische ziekte (waaronder een voorgeschiedenis van neurologische [inclusief cognitieve], nier-, cardiovasculaire, gastro-intestinale, pulmonale [bijv. matige astma], endocriene of gynaecologische ziekte) of maligniteit die de interpretatie van de uitkomst van het onderzoek in de weg kan staan.
Interventie	<ul style="list-style-type: none"> • 45 mg fezolinetant per dag, 24 weken • Placebo, 24 weken

De DAYLIGHT studie werd van 8 november 2021 tot 20 april 2023 uitgevoerd in 69 centra in 16 landen in Europa en Noord-Amerika. Bij de randomisatie werden de rokers gelijk verdeeld over beide armen. De ITT populatie bestond uit 452 deelnemers (fezolinetant n=226, placebo n=226), waarvan 370 (81,7%) de studie voltooiden (respectievelijk 195 en 175). Tweeëntachtig (18,1%) deelnemers stopten met de behandeling vanwege bijwerkingen (n=25, 5,5%), verlies van follow-up (n=5, 1,1%), afwijking van het protocol (n=2, 0,4%), terugtrekking uit de studie (n=47, 10,4%) en andere redenen (n=3, 0,7%).

In de totale studiepopulatie zijn de baselinekenmerken goed verdeeld over beide behandelgroepen. Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de DAYLIGHT studie. De meeste deelnemers aan de studie waren HST avers (37,2%) of hadden een waarschuwing voor HST (36,5%). De rest had een contra-indicatie voor HST (11,1%) of was gestopt met HST (15,3%).

SKYLIGHT studies

De studieopzet van SKYLIGHT 1 en SKYLIGHT2 wijkt op een aantal punten af van de DAYLIGHT studie. Zie voor een overzicht van de studieopzet Tabel 4. Alle vrouwen met VMS konden meedoen met de studie. Ongeschikt voor HST was geen inclusie criterium. Een voorgeschiedenis van maligne tumoren was een belangrijk exclusie criterium. Verder was de duur van de placebo-gecontroleerde behandeling korter, namelijk 12 weken. Na 12 weken werden vrouwen in de placebogroep gerandomiseerd naar 30 mg of 40 mg fezolinetant voor de extensieperiode die nog eens 40 weken duurde.

SKYLIGHT 4 heeft een vergelijkbare studieopzet als SKYLIGHT 1 en 2, maar duurde 52 weken en de primaire uitkomstmaten waren ongunstige effecten en effecten op het endometrium.

Tabel 4. Overzicht van de studieopzet van SKYLIGHT 1 en SKYLIGHT 2 inclusief de prospectief gespecificeerde uitkomstmaten.

SKYLIGHT 1 & 2	
Belangrijkste inclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd 40-65 • Postmenopauzaal (geen menstruaties in afgelopen 12 maanden of geen menstruaties in afgelopen 6 maanden en FSH > 40 IU/L of verwijdering eierstokken) • Gemiddeld minimaal 7 matige tot ernstige opvliegers geassocieerd met de menopauze per dag
Belangrijkste exclusiecriteria	<ul style="list-style-type: none"> • Voorgeschiedenis van maligne tumor
Interventie	<ul style="list-style-type: none"> • 30 mg fezolinetant per dag, 12 weken, gevolgd door 40 weken extensie. • 45 mg fezolinetant per dag, 12 weken, gevolgd door 40 weken extensie. • Placebo, 12 weken, gevolgd door behandeling van 40 weken met fezolinetant.

3.3 Gunstige effecten interventie

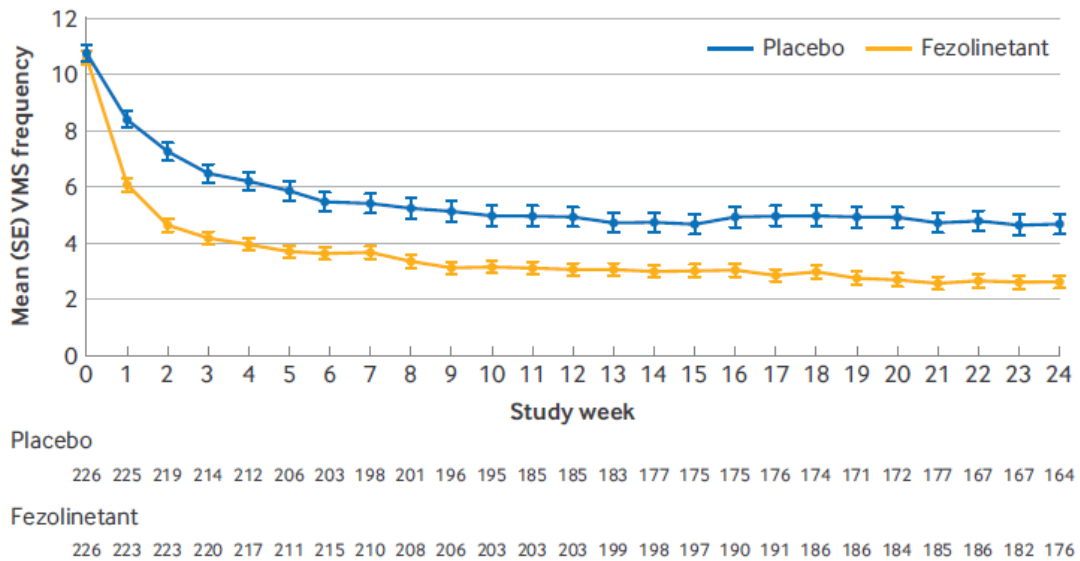
Voor de beoordeling of fezolinetant een meerwaarde heeft t.o.v. best ondersteunende zorg is gebruik gemaakt van de placebo-gecontroleerde klinische studies met fezolinetant (DAYLIGHT en SKYLIGHT) die hierboven zijn beschreven. Het Zorginstituut accepteert voor farmacotherapeutische beoordelingen alleen data uit peer-reviewed publicaties in wetenschappelijke tijdschriften en data gepubliceerd in de EPAR door de EMA. Deze data wordt als hoofdbewijs beoordeeld met de GRADE methodologie. Daarnaast kan het Zorginstituut data uit een volledige CSR meenemen als ondersteunend bewijs. Om deze redenen gebruikt het Zorginstituut de totale studiepopulatie van de DAYLIGHT studie als hoofdbewijs in de beoordeling. Daarnaast heeft de registratiehouder ongepubliceerde subgroep-analyses aangeleverd van de DAYLIGHT en SKYLIGHT studies in de vorm van een CSR. Deze data zijn meegenomen als ondersteunend bewijs.

Het risico op bias van de DAYLIGHT studie is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool. De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig is/zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

3.3.1 Frequentie van VMS

In de DAYLIGHT studie was het verschil in de frequentie van matige tot ernstige VMS in week 24 t.o.v. de baseline het primaire eindpunt. Aan de studie begonnen 226 deelnemers met fezolinetant en 226 met placebo. In week 24 is de frequentie van VMS gerapporteerd voor 164 deelnemers van de placebogroep en voor 176 deelnemers in de fezolinetant-groep. In de groep behandeld met fezolinetant nam de frequentie van matige tot ernstige VMS af van 10,58 (SD 3,57) per dag naar 2,61 (SD 3,14) per dag in week 24. In de groep behandeld met placebo nam de frequentie van matige tot ernstige VMS af van 10,75 (SD 4,08) per dag naar 4,67 (SD 4,80) per dag in week 24. Het verschil tussen beide behandelingen in week 24 weergegeven in *least squares mean* was -1,93 (95% BI -2,64 tot -1,22). Zie ook Figuur 3 en Tabel 5. Het verschil is kleiner dan 2. Dat is niet klinisch relevant volgens de klinische relevantiegrens van de EMA.

Figuur 3. Dagelijkse verandering in frequentie van matige tot ernstige VMS in de DAYLIGHT studie



De kwaliteit van bewijs wordt om meerdere redenen lager ingeschaald. Allereerst is er een risico op bias. Er is sprake van een risico op overschatting van het effect vanwege ontbrekende gegevens. In deze studie is van 25% van de deelnemers geen data beschikbaar in week 24. Het feit dat er slechts één studie beschikbaar is, is volgens de GRADE-methodiek reden om extra streng te zijn op het risico op bias-criterium.

Daarnaast is er sprake van indirectheid. In de studie waren vrouwen met een voorgeschiedenis van maligniteit in de 5 jaar voor de start van de studie uitgesloten van deelname. Daarnaast is er sprake van onnauwkeurigheid. Het 95% betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van 2 minder per dag. Er is sprake van een zeer lage kwaliteit van bewijs.

Frequentie van VMS, percentage responders

Vanwege het ontbreken van een gepubliceerde MCID tussen de behandeling en de controlegroep is er aanvullend gekeken naar het aantal responders op basis van een intra patiënt verschil. Hiervoor is de MCID van de behandeling t.o.v. baseline uit de publicatie van Morga et al. gebruikt, waarin een verschil van -6,20 als klinisch relevant werd gerapporteerd.¹⁵ Het aantal vrouwen met een klinische relevante response ($> 6,20$) na 24 weken behandeling in de DAYLIGHT studie zijn gepubliceerd door Shapiro et al. in 2025.²¹ Het aantal responders na 24 weken behandeling met fezolinetant met een reductie van minimaal 6,20 was 54,9% (124/226) en het aantal responders na 24 weken placebo met een reductie van minimaal 6,20 was 39,8% (90/226). Het door het Zorginstituut berekende relatief risico was 1,38 (95%BI: 1,13 tot 1,68) en daarmee klinisch relevant verschillend tussen fezolinetant en placebo (klinische relevantiegrens $RR > 1,25$ of $< 0,75$).

In de responder-analyse is het percentage berekend op basis van het totale aantal deelnemers. Daardoor leidt bias door uitval van deelnemers niet tot een overschatting van het effect. De kwaliteit van bewijs wordt vanwege onnauwkeurigheid en indirectheid lager ingeschaald. Het 95% betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van $RR > 1,25$ of $RR < 0,75$. Daarnaast is er sprake van indirectheid, omdat in de studie vrouwen met een voorgeschiedenis van maligniteit in de 5 jaar voor de start van de studie waren uitgesloten van deelname. De analyse op basis van percentage responders geeft hogere kwaliteit van bewijs dan de analyse van absolute getallen. Belangrijk hierbij is wel dat uit deze analyse blijkt dat bij 45,1% van de vrouwen na behandeling met fezolinetant geen klinisch relevante verlaging van de frequentie van VMS optrad.

GRADE-conclusie:

Fezolinetant resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de kans op een klinisch relevante response op de frequentie van VMS t.o.v. best ondersteunende zorg.

3.3.2 Ernst van VMS

In de DAYLIGHT studie is de ernst van matige tot ernstige VMS als secundair eindpunt meegenomen. In week 24 is de ernst van matige tot ernstige VMS gerapporteerd voor 164 deelnemers van de placebogroep en voor 176 deelnemers in de fezolinetant-groep. In beide groepen nam de ernst van matige tot ernstige VMS af. In de groep behandeld met fezolinetant was de ernst 2,43 (SD 0,36) bij baseline en 1,43 (SD 0,97) in week 24. In de groep behandeld met placebo was de ernst van VMS 2,41 (SD 0,34) bij baseline en 1,87 (SD 0,82) in week 24. Het verschil tussen beide behandelingen in week 24 weergegeven in *least squares mean* was -2,5 (95% BI -0,57 tot -0,21). Vanwege het ontbreken van een gepubliceerde klinische relevantiegrens tussen twee behandelingen heeft het Zorginstituut de SMD berekend op basis van de gemiddelde ernst van VMS en bijbehorende SD in week 24. Deze analyse resulteerde in een SMD van -0,49 (95%BI: -0,70 tot -0,27). De puntschatter van de SMD is niet klinisch relevant (> -0,5).

De kwaliteit van bewijs wordt om meerdere redenen lager ingeschaald. Allereerst is er een risico op bias. Er is sprake van een risico op overschatting van het effect vanwege ontbrekende gegevens. In de studie is van 25% van de deelnemers geen data beschikbaar in week 24. Het feit dat er slechts één studie beschikbaar is, is volgens de GRADE-methodiek reden om extra streng te zijn op het risico op bias-criterium.

Daarnaast is er sprake van indirectheid. De studiepopulatie sluit namelijk niet aan op de PICO. In de studie waren vrouwen met een voorgeschiedenis van maligniteit in de 5 jaar voor de start van de studie uitgesloten van deelname. Er is sprake van een zeer lage kwaliteit van bewijs.

GRADE-conclusie:

Het effect van fezolinetant t.o.v. best ondersteunende zorg op de ernst van matige tot ernstige VMS is zeer onzeker.

3.3.3 Slaapverstoringen

In de DAYLIGHT studie zijn slaapverstoringen meegenomen als secundair eindpunt. In week 24 is de PROMIS SD SF score gerapporteerd van 197 deelnemers in de fezolinetant-groep en van 178 deelnemers in de placebogroep. In beide groepen nam de score van de PROMIS SD SF 8b af. In de groep behandeld met fezolinetant was de score 28,3 (SD 6,1) bij baseline en 20,9 (SD 7,3) in week 24. In de groep behandeld met placebo was de score 27,6 (SD 6,3) bij baseline en 22,5 (SD 7,8) in week 24. Het verschil tussen beide behandelingen in week 24 weergegeven in *least squares mean* was -2,5 (95% BI -3,9 tot -1,1). Vanwege het ontbreken van een gepubliceerde klinische relevantiegrens tussen twee behandelingen heeft het Zorginstituut de SMD berekend op basis van de gemiddelde ernst van VMS en bijbehorende SD in week 24. Deze analyse resulteerde in een SMD van -0,21 (95% BI: -0,41 tot -0,01). De puntschatter van de SMD is niet klinisch relevant (> -0,5).

De kwaliteit van bewijs wordt om meerdere redenen lager ingeschaald. Allereerst is er een risico op bias. Er is sprake van een risico op overschatting van het effect vanwege ontbrekende gegevens; 18% van de deelnemers is met de behandeling gestopt. Daarnaast is er sprake van indirectheid. De studiepopulatie sluit namelijk niet aan op de PICO. In de studie zijn vrouwen met een voorgeschiedenis van maligniteit in de 5 jaar voor de start van de studie uitgesloten van deelname. Door het ontbreken van een klinische relevantiegrens is er onzekerheid over de nauwkeurigheid van het effect. Er is sprake van lage kwaliteit van bewijs.

Slaapverstoringen, percentage responders

Vanwege het ontbreken van een gepubliceerde MCID tussen de behandeling en de controlegroep is er aanvullend gekeken naar het aantal responders op basis van een intra-patiënt verschil. Hiervoor is de MCID van de behandeling t.o.v. baseline gebruikt uit de publicatie van Nappi et al., waarin een verschil van 8 werd gerapporteerd. Het aantal vrouwen met een klinische relevante response (> 8) na 24 weken behandeling in de DAYLIGHT studie zijn gepubliceerd door Shapiro et al. in 2025.²¹ Het aantal responders na 24 weken behandeling met fezolinetant met een reductie van minimaal 8 was 97/176 (42,9%) en het aantal responders na 24 weken

placebo met een reductie van minimaal 8 was 57/226 (25,2%). Het door het Zorginstituut berekende relatief risico was 2,18 (95%BI: 1,68 tot 2,84) en daarmee klinisch relevant verschillend tussen fezolinetant en placebo (klinische relevantiegrens RR > 1,25 of < 0,75). Er is sprake van indirectheid, omdat vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker waren uitgesloten van deelname aan de studie.

GRADE-conclusie:

Fezolinetant resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de kans op een klinisch relevante response op slaapverstoringen t.o.v. best ondersteunende zorg.

3.3.4 *Kwaliteit van leven*

Kwaliteit van leven was in de DAYLIGHT studie niet prospectief gespecificeerd als uitkomstmaat.¹⁷ In deze studie zijn meerdere exploratieve uitkomsten gemeten waaronder de Female Sexual Function Index (FSFI), de Menopause-Specific Quality of Life (MENQOL) en de algemene kwaliteit van leven vragenlijst EQ-5D-5L. De vragenlijsten zijn ingevuld bij baseline en in week 4, 12, 16 en 24. Bij baseline is de MENQOL vragenlijst ingevuld door 224 en 223 deelnemers en in week 24 door 196 en 176 deelnemers, in respectievelijk de fezolinetant-groep en de placebo-groep. In de fezolinetant-groep was de score 4,53 (SD 1,38) bij baseline en 2,84 (SD 1,40) in week 24. In de groep behandeld met placebo was de score 4,46 (SD 1,39) bij baseline en 3,22 (SD 1,55) in week 24. Het verschil tussen beide behandelingen in week 24 weergegeven in *least squares mean* was -0,44 (95% BI: -0,69 tot -0,18). Vanwege het ontbreken van een gepubliceerde klinische relevantiegrens tussen twee behandelingen heeft het Zorginstituut de SMD berekend op basis van de gemiddelde MENQOL score en bijbehorende SD in week 24. Deze analyse resulteerde in een SMD van -0,38 (95% BI: -0,68 tot -0,08). De kwaliteit van bewijs wordt om meerdere redenen lager ingeschaald. Allereerst is er een risico op bias. Er is sprake van een risico op overschatting van het effect vanwege ontbrekende gegevens; 18% van de deelnemers is met de behandeling gestopt. Daarnaast is er sprake van indirectheid. De studiepopulatie sluit namelijk niet aan op de PICO. In de studie zijn alleen vrouwen in postmenopauze onderzocht en waren vrouwen met een voorgeschiedenis van maligniteit in de 5 jaar voor de start van de studie uitgesloten van deelname. Er is sprake van zeer lage kwaliteit van bewijs.

Kwaliteit van leven, percentage responders

Vanwege het ontbreken van een gepubliceerde MCID tussen de behandeling en de controlegroep is er aanvullend gekeken naar het aantal responders op basis van een intra patiënt verschil. Hiervoor is de MCID van de behandeling t.o.v. baseline uit de publicatie van Nappi et al. uit 2024 gebruikt waarin een verschil van 0,9 punten is gerapporteerd. Het aantal vrouwen met een klinische relevante response (> 0,9) na 24 weken behandeling in de DAYLIGHT studie zijn gepubliceerd door Shapiro et al. in 2025.²¹ Het aantal responders na 24 weken behandeling met fezolinetant met een verhoging van minimaal 0,9 was 135/226 (59,7%) en het aantal responders na 24 weken placebo met een verhoging van minimaal 0,9 was 103/226 (45,6%). Het door het Zorginstituut berekende relatief risico was 1,31 (95%BI: 1,10 tot 1,57) en daarmee klinisch relevant verschillend tussen fezolinetant en placebo (klinische relevantiegrens RR > 1,25 of < 0,75).

De kwaliteit van bewijs wordt vanwege onnauwkeurigheid lager ingeschaald. Het 95% betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van RR > 1,25 of RR < 0,75.

GRADE-conclusie:

Fezolinetant resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de kans op een klinisch relevante response op kwaliteit van leven t.o.v. best ondersteunende zorg.

Tabel 5: Overzicht resultaten DAYLIGHT studie. Effect fezolinetant versus placebo op de cruciale uitkomsten na 24 weken t.o.v. baseline in de totale ITT populatie (HST contra-indicatie, HST waarschuwing, HST stoppers en HST avers)

Cruciale uitkomst	Absoluut effect fezolinetant	Absoluut effect placebo	Relatief effect fezolinetant to.v. placebo (95% BI)	Klinische relevantiegrens (behandeling vs. placebo)	GRADE score
Frequentie matige tot ernstige VMS, LS mean	-8,13	-6,60	LS mean difference -1,93 (-2,64 tot -1,22)	2	ZEER LAAG
Frequentie matige tot ernstige VMS, % responders (MCID 6,2)	124/226 (54,9%)	90/226 (39,8%)	RR 1,38 (1,13 tot 1,68)	RR >1,25 of <0,75	LAAG
Ernst van matige tot ernstige VMS, absolute score week 24	1,43	1,87	SMD -0,49 (-0,70 tot -0,27)	SMD > 0,5 of > -0,5	ZEER LAAG
Slaapverstoringen (PROMIS SD SF 8b) absolute score week 24	20,9	22,5	SMD -0,21 (-0,41 tot -0,01)-	SMD > 0,5 of > -0,5	LAAG
Slaapverstoringen (PROMIS SD SF 8b), % responders (MCID 8)	97/176 (42,9%)	57/226 (25,2%)	RR 2,18 (1,68 tot 2,84)	RR >1,25 of <0,75	REDELIJK
Kwaliteit van leven (MENQOL), absolute score week 24	2,84	3,22	SMD -0,26 (-0,46 tot -0,05)	SMD > 0,5 of > -0,5	ZEER LAAG
Kwaliteit van leven (MENQOL), % responders (MCID 0,9)	135/226 (59,7%)	103/226 (45,6%)	RR 1,31 (1,10 tot 1,57)	RR >1,25 of <0,75	LAAG
Ernstige ongunstige effecten, % (n)	4,4% (10/226)	3,5% (8/226)	RR 1,25 (0,50 tot 3,10)	>1,25 of <0,75	LAAG
Stakers ten gevolge van ongunstige effecten, % (n)	4,9% (11/226)	6,2% (14/226)	RR 0,79 (0,36 tot 1,69)	>1,25 of <0,75	LAAG

3.3.5 Overige overwegingen

Subgroep analyse DAYLIGHT studie, HST ongeschikt exclusief HST avers

De registratiehouder heeft een subgroep-analyse aangeleverd van de studiepopulatie van de DAYLIGHT studie die beter aansluit bij de claim in de vergoedingsaanvraag. De subgroep bestaat uit alle deelnemers van de studie exclusief de groep HST avers. In de studie waren 168 van de in totaal 452 deelnemers (37,2%) HST avers. Na exclusie van de groep HST avers resteren dan de volgende groepen: contra-indicatie HST (n=50), waarschuwing HST (n=165) en HST stoppers (n=69). De subgroep-analyse is aangeleverd in de vorm van een CSR. De resultaten worden onderstaand besproken. Zie ook Tabel 6 voor een overzicht van de resultaten in de subgroep-analyse.

De frequentie van matige tot ernstige VMS had in week 24 een onderling verschil tussen fezolinetant en placebo van -2,17 (95% BI -3,05 tot -1,28) in week 12 en -1,87 (95% BI -2,79 tot -0,94). Dit verschil was klinisch relevant in week 12 (meer dan 2 VMS minder t.o.v. placebo) en niet klinisch relevant in week 24. De ernst van matige tot ernstige VMS had in week 24 een onderling verschil tussen fezolinetant en placebo van -0,44 (95%BI -0,61 tot -0,26). Data van de ernst van matige tot ernstige VMS in week 12 zijn niet gedeeld met het Zorginstituut. De slaapscores gemeten met de PROMIS SF SD vragenlijst en de kwaliteit van leven gemeten met de MENQOL vragenlijst laten beiden een verbeterde score zien in week 24 in de groep die is behandeld met fezolinetant.

Op basis van de absolute scores in week 24 concludeert het Zorginstituut dat in de subgroep 'HST ongeschikt exclusief HST avers' het effect van fezolinetant vergelijkbaar is met het effect van fezolinetant in de totale ITT-populatie van de DAYLIGHT studie. Het Zorginstituut heeft voor deze gegevens ook de SMD uitgerekend. Deze was voor geen van de uitkomstmaten klinisch relevant (> 0,50 of >-0,50). De ongepubliceerde subgroep-analyse ondersteunt de hoofdanalyse op basis van de ITT, maar geeft geen hogere kwaliteit van bewijs.

Tabel 6. Subgroep-analyse DAYLIGHT studie. Overzicht van effect fezolinetant versus placebo op de cruciale uitkomsten t.o.v. baseline in de subgroep 'HST ongeschikt exclusief de groep HST avers'.

Cruciale uitkomst	Absoluut effect fezolinetant n=133	Absoluut effect placebo n=151	Relatief effect fezolinetant t.o.v. placebo
Frequentie matige tot ernstige VMS, LS mean difference t.o.v. baseline			
week 12	-7,66 (n=120)	-5,50 (n=125)	-2,17 (-3,05 tot -1,28)
week 24	-8,04 (n=103)	-6,17 (n=111)	-1,87 (-2,79 tot -0,94)
Ernst van matige tot ernstige VMS, absolute score			
week 12	<i>Data niet aangeleverd door registratiehouder</i>		
week 24	1,49 (SD 0,99) (n=103)	1,93 (0,82) (n=111)	SMD -0,48 (-0,76 tot -0,21)
Slaapverstoringen (PROMIS SD SF 8b), absolute score			
week 24	21,60 (SD 7,31) (n=114)	22,62 (SD 8,01)	SMD -0,13 (-0,39 tot 0,13)
Kwaliteit van leven (MENQOL)			
week 24	3,34 (SD 1,59) (n=116)	3,04 (SD 1,43) (n=113)	SMD -0,20 (-0,46 tot 0,06)

Subgroep-analyse SKYLIGHT 1 & 2 studies, 'HST ongeschikt exclusief HST avers'

In de SKYLIGHT 1 & 2 studies was 'HST ongeschikt' geen inclusiecriteria, en zijn alle vrouwen geïncludeerd met matige tot ernstige VMS geassocieerd met de menopauze. De registratiehouder heeft een subgroep-analyse aangeleverd waarin de effectiviteit van fezolinetant is onderzocht bij vrouwen, die HST ongeschikt zijn. Uit de gepoolde ITT populaties van SKYLIGHT 1 en SKYLIGHT 2 is een analyse gedaan op de subgroep HST ongeschikt. Deze subgroep bevat vrouwen met een contra-indicatie of waarschuwing voor HST en HST stoppers, en omvat 683 (67%) van de totale studiepopulatie. De subgroep-analyse is aangeleverd in de vorm van een CSR en de resultaten worden hieronder besproken. Zie ook Tabel 7 voor een overzicht van de resultaten in de subgroep-analyse.

De frequentie van matige tot ernstige VMS had in week 12 een onderling verschil tussen fezolinetant en placebo van -2,75 (95% BI: -3,59 tot -1,91). Dit verschil is meer dan de klinische relevantiegrens van 2 zoals gesteld door de EMA. De ernst van matige tot ernstige VMS nam in week 12 af in beide behandelgroepen. Met een SMD van -0,50 was het onderlinge verschil tussen fezolinetant en placebo net klinisch relevant.

De slaapscores gemeten met de PROMIS SF SD vragenlijst en de kwaliteit van leven-scores gemeten met de MENQOL vragenlijst laten geen klinisch relevant effect van fezolinetant zien in week 12.

Er zijn meerdere redenen die de kwaliteit van bewijs verlagen. Allereerst is er een risico op bias. Er is sprake van een risico op overschatting van het effect vanwege ontbrekende gegevens, van slechts 56% van de deelnemers zijn de frequentie en ernst van VMS gerapporteerd in week 12. Daarnaast is er sprake van indirectheid. De studiepopulatie sluit namelijk niet aan op de PICO. In de studie waren vrouwen met een voorgeschiedenis van maligniteit uitgesloten van deelname.

Op basis van deze gegevens concludeert het Zorginstituut dat in de subgroep 'HST ongeschikt exclusief HST avers' van de SKYLIGHT studies het effect van fezolinetant op de frequentie en ernst van matige tot ernstige VMS zeer onzeker is. Op basis van de absolute scores van de subgroep-analyse zijn er geen aanwijzingen dat fezolinetant resulteert in een klinisch relevant effect op slaapverstoringen of op de kwaliteit van leven.² De subgroep-analyse van de SKYLIGHT studies ondersteunt de hoofdanalyse op basis van de DAYLIGHT studie en laat een absoluut effect zien dat gelijk of net iets groter is dan de DAYLIGHT studie. De ongepubliceerde subgroep-analyse geeft geen hogere kwaliteit van bewijs.

Tabel 7. Subgroep-analyse SKYLIGHT studies. Overzicht van effect fezolinetant versus placebo op de cruciale uitkomsten t.o.v. baseline in de subgroep 'HST ongeschikt exclusief de groep HST avers' in week 12. Data weergegeven als LS mean (95%BI)

Cruciale uitkomst	Absoluut effect fezolinetant (n=341)	Absoluut effect placebo (n=342)	Relatief effect fezolinetant t.o.v. placebo
Frequentie matige tot ernstige VMS			
week 12	-6,97 (n=195)	-4,22 (n=190)	-2,75 (-3,59 tot -1,91)
Ernst van matige tot ernstige VMS			
week 12	1,66 (n=195)	2,02 (n=190)	SMD -0,50

² Het Zorginstituut heeft voor de beoordeling van deze subgroep-analyse de data niet opgenomen in een GRADE tabel, omdat deze data niet gepubliceerd zijn. Wel is er gebruik gemaakt van de formuleringen van de GRADE methodologie om de onzekerheid over de kwaliteit van de data te beschrijven.

**Slaapverstoringen
(PROMIS SD SF 8b)**

Week 12	22,00 (n=204)	23,53 (n=202)	SMD -0,22
---------	------------------	------------------	------------------

**Kwaliteit van leven
(MENQOL), absolute scores**

week 12	3,04 (n=204)	3,44 (n=201)	SMD -0,29
---------	-----------------	-----------------	------------------

Indirecte vergelijking fezolinetant met hormoonsuppletie therapie (HST)

De beroepsgroep heeft aangegeven dat fezolinetant alleen de voorkeur heeft boven HST bij vrouwen met een contra-indicatie voor HST. Als redenen wordt genoemd dat HST werkt op alle symptomen betrokken bij overgangsklachten, breder inzetbaar is en minder bijwerkingen geeft. Het Zorginstituut heeft in de literatuur gezocht naar meta-analyses waarin fezolinetant is vergeleken met HST. In de netwerk meta-analyse (NMA) van Amador et al. gepubliceerd in 2025 zijn 41 RCTs geïncludeerd voor de behandeling van matige tot ernstige VMS met een follow-up van minstens 12 weken.²² In totaal werden 28 onderzoeken naar HST (n = 8.807) geanalyseerd, waaronder estradiol (E2) in verschillende formuleringen (oa gels, pleisters, sprays en tabletten), gecombineerde oestrogenen en progestageencombinaties. Verder includeerden de onderzoekers 13 onderzoeken naar niet-hormonale therapie (n = 5.936), waaronder selectieve serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SSNRI's) neurokinine-3-receptorantagonisten (fezolinetant, elinzanetant) en andere middelen zoals gabapentine. Uit de resultaten bleek dat synthetisch geconjugeerde oestrogeen (1,25 mg) de grootste vermindering van de frequentie van VMS liet zien t.o.v. placebo (gemiddeld verschil -5,69; 95% BI -7,93 tot -3,38). In vergelijking met HST liet 45 mg fezolinetant een matige effectiviteit zien op de vermindering van VMS (gemiddeld verschil -2,09 95% BI -3,06 tot -1,32). Er werden geen significante verschillen in ernstige bijwerkingen gevonden.²²

Deze analyse bevestigt dat op basis van de beschikbare data HST effectiever is dan fezolinetant voor de behandeling van matige tot ernstige VMS bij vrouwen die geen contra-indicatie hebben voor HST.

Vergelijking studiepopulatie met Nederlandse vrouwen in de overgang

De studiepopulatie van de DAYLIGHT studie sluit niet compleet aan op de PICO, want in de studie waren niet alleen vrouwen geïncludeerd met een contra-indicatie voor HST maar ook vrouwen met een waarschuwing voor HST, vrouwen die HST-avers zijn en vrouwen die gestopt zijn met HST. Als fezolinetant beschikbaar komt voor vrouwen in Nederland, bestaat er een risico op een bredere inzet van dit geneesmiddel dan alleen voor vrouwen voor wie HST ongeschikt is. Mogelijk zal ook de groep die HST avers zijn ook een behandeling met fezolinetant preferen boven een behandeling met HST, ondanks de verschillen in effectiviteit. Verder verschilt de studie met de situatie in Nederland, omdat vrouwen met een voorgeschiedenis van maligniteit in de 5 jaar voor de start van de studie waren geëxcludeerd. In de subgroep-analyse van de DAYLIGHT studie waarin vrouwen die HST avers zijn niet zijn meegenomen is de effectiviteit van fezolinetant vergelijkbaar met de totale ITT populatie. Dit suggereert dat de effectiviteit van fezolinetant niet verschillend is in respectievelijk vrouwen met een contra-indicatie voor HST, vrouwen met een waarschuwing voor HST en vrouwen die HST avers zijn.

Daarnaast zijn in de studies alleen vrouwen in de postmenopauze geïncludeerd en geen vrouwen in de perimenopauze. De beroepsgroep geeft aan geen verschillen in effectiviteit van fezolinetant te verwachten tussen vrouwen in de postmenopauze en vrouwen in de perimenopauze. Als laatste is het belangrijk te noemen dat een maligniteit in de 5 jaar voorafgaand aan de studie een exclusie criterium was van de DAYLIGHT studie. Vrouwen met een voorgeschiedenis van een hormoonafhankelijke tumor vormen de grootste groep van vrouwen met een absolute contra-indicatie voor HST en juist voor deze vrouwen is fezolinetant mogelijk een goede behandeloptie. Op basis van deze gegevens concludeert het Zorginstituut

dat vooral het ontbreken van data voor de groep met een voorgeschiedenis van een hormoonafhankelijke tumor onzekerheid geeft over de effectiviteit van fezolinetant in de voorliggende indicatie.

3.4 Ongunstige effecten

De veiligheid van fezolinetant is onderzocht bij 2.203 vrouwen met VMS geassocieerd met de menopauze die fezolinetant kregen in eerdergenoemde fase 3-onderzoeken. De voornaamste bijwerkingen die zijn gemeld betreffen insomnia, diarree, buikpijn, verhoging van leverenzymen alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) en geneesmiddel geïnduceerd leverletsel (DLI).²³

In de klinische studies met fezolinetant werden bij vrouwen behandeld met fezolinetant vaker verhoogde ALAT waarden gemeten dan in de placebogroep (2,1% versus 0,8%) en vaker verhoogde ASAT waarden (1,0% versus 0,4%). In de postmarketing fase zijn ernstige gevallen van verhoogde leverenzymen gemeld die in sommige gevallen gepaard gingen met symptomen wijzend op leverletsel. Nadat deze extra veiligheidsinformatie over leverschade bij de EMA is gerapporteerd is een DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) gepubliceerd met belangrijke risico-informatie over fezolinetant. Deze belangrijke risico-informatie is in overleg met het CBG, het Europees medicijnagentschap EMA en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) gestuurd naar alle betrokken beroepsgroepen.³ Geadviseerd wordt om voor de start van de behandeling een leverfunctietest uit te voeren en deze vervolgens maandelijks te doen in de eerste drie maanden van de behandeling. Indien verhoogde leverenzymen worden gevonden dient de behandeling gestopt te worden. Gedetailleerde adviezen staan in de SmPC.²³

3.4.1 Incidentie ernstige ongunstige effecten

In de DAYLIGHT studie werden de ongunstige effecten (*treatment emergent adverse events*; TEAE) gerapporteerd vanaf de start van de behandeling tot 21 dagen na de laatste dosis. In de totale studiepopulatie traden ernstige ongunstige effecten (*serious TEAE*) in de fezolinetant groep op in 4,4% (10/226) van de deelnemers en 3,5% (8/226) van de deelnemers in de placebo groep. Het post-hoc door het Zorginstituut berekende relatief risico (RR) is 1,25 (95%-BI: 0,50 tot 3,11). Gelet op de klinische relevantiegrens van RR 1,25 is de puntschatter klinisch relevant.

De kwaliteit van het bewijs is lager, omdat het 95%-betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens van RR = 1,25 doorkruist. Daarnaast is er sprake van indirectheid. De studiepoulatie sluit namelijk niet aan op de PICO. In de studie zijn alleen vrouwen in postmenopauze onderzocht en waren vrouwen met een voorgeschiedenis van maligniteit in de 5 jaar voor de start van de studie uitgesloten van deelname. Uit een klinische studie uitgevoerd bij gezonde vrouwen blijkt dat fezolinetant een effect heeft op de menstruatiecyclus en kan leiden tot een verlaging van testosteron.²⁴ Het is daardoor mogelijk dat fezolinetant bij vrouwen in de perimenopauze meer ongunstige effecten veroorzaakt dan bij vrouwen in de postmenopauze. Er is sprake van lage kwaliteit van bewijs.

GRADE-conclusie:

Fezolinetant resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de kans op ernstige ongunstige effecten. Echter een klinisch relevante verlaging kan niet uitgesloten worden.

3.4.2 Percentage stakeholders als gevolg van ongunstige effecten

In de totale populatie van de DAYLIGHT studie is het percentage dat de behandeling staakte vanwege ongunstige bijwerkingen 4,9% (11/226) in de fezolinetant-groep en 6,2% (14/226) in de placebogroep. Het post-hoc door het Zorginstituut berekende relatief risico (RR) is 0.79

³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/veoza> , <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2025/01/13/veoza-fezolinetant-kan-leverproblemen-geven> Direct healthcare professional communication (DHPC): Vezoza (fezolinetant): risk of drug-induced liver injury and new recommendations on monitoring of liver function before and during treatment
DEFINITIEF | 26 MEI 2026 | Farmacotherapeutisch rapport fezolinetant (Vezoza®) bij de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen die geassocieerd zijn met de menopauze 2024025692

(95%-BI: 0,36 tot 1,69). Gelet op de klinische relevantiegrens van RR 1,25 is de puntschatter niet klinisch relevant.

De kwaliteit van het bewijs is lager, omdat het 95%-betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens van RR = 1,25 doorkruist. Daarnaast is er sprake van indirectheid. De studiepopulatie sluit namelijk niet aan op de PICO. In de studie zijn alleen vrouwen in postmenopauze onderzocht en waren vrouwen met een voorgeschiedenis van maligniteit in de 5 jaar voor de start van de studie uitgesloten van deelname. Er is sprake van lage kwaliteit van bewijs.

GRADE-conclusie:

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat fezolinetant resulteert in een klinisch relevant effect op de kans op het staken van de behandeling wegens ongunstige effecten.

3.4.3 Overige overwegingen

Risico op tumoren

In de SKYLIGHT studies werden in de groepen behandeld met fezolinetant vaker tumoren gevonden dan in de placebo groepen. In totaal werd een tumor gevonden bij 14 van de 949 vrouwen behandeld met 45 mg fezolinetant en bij 2 van de 952 vrouwen behandeld met placebo.²⁵ De tumoren waren van diverse oorsprong en er is geen wetenschappelijke rationale voor een werkingsmechanisme dat de vorming van tumoren kan verklaren. In preklinische studies zijn geen aanwijzingen gevonden die wijzen op een genotoxisch of carcinogeen effect van fezolinetant. De EMA concludeert dat de bevindingen op toeval berusten en zien geen associatie tussen gebruik van fezolinetant en het ontstaan van tumoren.³

Lange termijn effecten – SKYLIGHT 4

In de SKYLIGHT 4 studie zijn 1830 deelnemers gerandomiseerd naar placebo, 30 mg fezolinetant en 45 mg fezolinetant. In alle groepen stakte een groot aantal deelnemers de behandeling. In de placebo-groep stopte 200/610 (33%) en in de 45 mg fezolinetant groep 165/609 (27%). De incidentie van ongunstige effecten en geneesmiddel-gerelateerde ongunstige effecten was gelijk tussen de groepen. De incidentie van ernstige ongunstige effecten was iets hoger in de groep behandeld met 45 mg fezolinetant dan in de placebogroep: 3,8% versus 2,3%. Het percentage stakers vanwege bijwerkingen was ongeveer gelijk tussen de groepen (placebo: 4,3% en fezolinetant 45 mg: 4,6%). Er werd specifiek geanalyseerd of fezolinetant een effect had op het endometrium. Het percentage vrouwen met hyperplasie van het endometrium, endometriumcarcinoom of afwijkende proliferatie van het endometrium was 1,0% in de groep behandeld met 45 mg fezolinetant en 0,3% in de placebo-groep. Een statistische analyse toonde aan dat het 95% BI van het relatief risico rond de 1 lag. Op basis van deze analyse concludeerde de EMA dat fezolinetant geen verhoogd risico geeft op endometriumcarcinoom.³

3.5 Ervaring

De ervaring met fezolinetant is weergegeven in tabel 8.

Tabel 8: Ervaring met fezolinetant vergeleken met best ondersteunende zorg

	Fezolinetant	Best ondersteunende zorg
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
ruim: > 10 jaar op de markt		x

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.²³ Er zijn specifieke contra-indicaties, interacties, waarschuwingen en voorzorgen voor het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties.

Leverziekte

Fezolinetant wordt niet aanbevolen voor gebruik bij personen met een chronische leverfunctiestoornis van Child-Pugh-klasse B (matig) of C (ernstig).

Geneesmiddel-geïnduceerd leverletsel (drug-induced liver injury, DILI)

Verhogingen in serumwaarden van alanine-aminotransferase (ALAT) en serumwaarden van aspartaat-aminotransferase (ASAT) van ten minste 3 maal de bovengrens van normaal werden gezien bij vrouwen die met fezolinetant werden behandeld. Daaronder ernstige gevallen met een verhoogde waarde voor totaal bilirubine en symptomen wijzend op leverletsel. Verhoogde waarden van leverfunctietests (LFT's) en symptomen wijzend op leverletsel waren in het algemeen reversibel na staken van de behandeling. LFT's dienen te worden uitgevoerd voordat de behandeling met fezolinetant gestart wordt. Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling dienen LFT's maandelijks te worden uitgevoerd, en daarna op basis van klinisch oordeel. LFT's dienen ook te worden uitgevoerd wanneer zich symptomen voordoen die wijzen op leverletsel.⁴

Voorgeschiedenis van borstkanker of oestrogeenafhankelijke maligniteiten

Vrouwen die een oncologische behandeling (bijv. chemotherapie, bestralingstherapie, antihormoontherapie) ondergaan voor borstkanker of andere oestrogeenafhankelijke maligniteiten, zijn niet opgenomen in de klinische onderzoeken. Fezolinetant wordt niet aanbevolen voor gebruik bij deze populatie omdat de veiligheid en werkzaamheid niet bekend zijn.

Vrouwen die eerder borstkanker of andere oestrogeenafhankelijke maligniteiten hadden en die geen oncologische behandeling meer ondergaan, zijn niet opgenomen in de klinische onderzoeken. Een beslissing om deze vrouwen met fezolinetant te behandelen dient te worden gebaseerd op een baten/risicoafweging voor het individu.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van fezolinetant is weergegeven in tabel 9.

Tabel 9: Gebruiksgemak van fezolinetant vergeleken met best ondersteunende zorg

	<i>fezolinetant</i>	<i>Best ondersteunende zorg</i>
Toedieningswijze	oraal	nvt
Toedieningsfrequentie	1x per dag	nvt

⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/veoza> Direct healthcare professional communication (DHPC): Veoza (fezolinetant): risk of drug-induced liver injury and new recommendations on monitoring of liver function before and during treatment
DEFINITIEF | 26 MEI 2026 | Farmacotherapeutisch rapport fezolinetant (Veoza®) bij de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen die geassocieerd zijn met de menopauze 2024025692

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

Fezolinetant is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) geassocieerd met de menopauze. De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor vrouwen uit de geregistreerde indicatie die ongeschikt zijn voor HST. De huidige behandeling van VMS, HST, wordt door de beroepsgroep gezien als werkzamer dan fezolinetant mede doordat HST op alle symptomen van de overgang effect heeft. Fezolinetant zou specifiek ingezet kunnen worden bij vrouwen voor wie HST ongeschikt is. Hieronder vallen: vrouwen met een voorgeschiedenis van hormoonafhankelijke tumoren, actieve of recente trombo-embolie (arterieel of veneus), post-trombose of aanwezigheid van trombofiele aandoening, tenzij actuele antistolling en vrouwen die om medische redenen gestopt zijn met HST. Voor deze vrouwen is op dit moment enkel clonidine als alternatief beschikbaar, maar in verband met de vele bijwerkingen zien vrouwen vaak af van deze behandeling. Omdat ook uit de declaratiedata blijkt dat dit steeds minder wordt voorgeschreven is in deze beoordeling gekozen te vergelijken met best ondersteunende zorg. Het Zorginstituut concludeert dat er een medische behandelbehoefte is voor vrouwen met matige tot ernstige VMS die geassocieerd zijn met de menopauze en voor wie HST ongeschikt is.

Voor vrouwen met een waarschuwing voor HST zijn er meerdere mogelijkheden om HST in te zetten met een aangepaste dosering of met een andere toedieningsroute. De beroepsgroep preferereert een behandeling met HST bij deze groep vrouwen.

4.1.2 *Werkingsmechanisme*

Fezolinetant behoort tot een nieuwe klasse van niet-hormonale geneesmiddelen die specifieke neuronen in het thermoregulatiecentrum in de hypothalamus remmen. Omdat fezolinetant niet via het hormonale pathway maar direct via het thermoregulatiecentrum werkt kan dit een uitkomst bieden voor vrouwen die niet met hormonale therapie behandeld kunnen worden.

4.1.3 *Passend onderzoek argumenten*

De beoordeling van de effectiviteit en veiligheid van fezolinetant t.o.v. best ondersteunende zorg is gebaseerd op de resultaten van drie gerandomiseerde, dubbelblinde, fase III studies waarin vrouwen met VMS in de postmenopauze zijn geïnculdeerd: SKYLIGHT 1&2, SKYLIGHT 4 en DAYLIGHT. De DAYLIGHT studie sluit het beste aan op de PICO. In deze placebo-gecontroleerde RCT zijn vrouwen geïnculdeerd met matige tot ernstige VMS voor wie HST ongeschikt is. Onder HST ongeschikt vielen de volgende groepen: een contra-indicatie voor HST, een waarschuwing voor HST, vrouwen die zijn gestopt met HST vanwege bijwerkingen (HST stoppers) en vrouwen die niet met HST behandeld wilden worden (HST avers). De opzet van de uitgevoerde studies is over het algemeen passend om fezolinetant te beoordelen t.o.v. best ondersteunende zorg. De exclusie van vrouwen met een voorgeschiedenis van maligniteit geeft wel onzekerheid over de effectiviteit en veiligheid bij deze groep vrouwen. Er is hierdoor geen data beschikbaar van de effectiviteit en veiligheid van fezolinetant bij vrouwen die een voorgeschiedenis hebben met een hormoon-gevoelige tumor. In de SKYLIGHT studies werden vrouwen met een voorgeschiedenis van een maligniteit compleet uitgesloten van deelname en in de DAYLIGHT studie werden alle vrouwen die een maligniteit hadden in de 5 jaar voorafgaand aan de studie uitgesloten. Dit geeft onzekerheid over de effectiviteit van fezolinetant bij deze groep vrouwen.

4.1.4 *Effectiviteitsargumenten*

De beroepsgroep heeft aangegeven dat enkel het beoordelen van een verlaging van VMS onvoldoende is, maar dat in de praktijk wordt gekeken naar een reductie van klachten in combinatie met een verbetering van kwaliteit van leven. Uit de DAYLIGHT en SKYLIGHT studies blijkt dat fezolinetant een afname geeft in de frequentie van VMS. Het continue gemeten verschil in de gemiddelde afname ligt echter op de grens van

klinische relevantie die genoemd wordt door de EMA (ten minste 2 aanvallen minder per dag). Daarom is aanvullend gekeken naar de responder-analyse op basis van een intra-patiënt MCID van 6,2. Hieruit bleek dat na 24 weken behandeling 54,9% van de vrouwen behandeld met fezolinetant ten minste 6,2 aanvallen minder per dag had vs 39,8% in de placebo arm. Hierbij is echter wel sprake van onnauwkeurigheid want het betrouwbaarheidsinterval van de responder-analyse viel deels over de grens van klinische relevantie (RR: 1,38 (95%BI: 1,13 tot 1,68; klinische relevantiegrens: 1,25). Daarnaast dient rekening gehouden te worden met het feit dat de analyse op basis van continue getallen er een risico is op overschatting van het effect door uitval van de deelnemers tijdens de studie.

Daarnaast blijkt dat de ernst van de matige tot ernstige VMS ook afneemt na behandeling met fezolinetant, maar deze afname is niet klinisch relevant lager t.o.v. placebo. Fezolinetant verlaagt ook de slaapverstoringen en verbetert de kwaliteit van leven. Een responder analyse laat zien dat fezolinetant bij 42,9% vrouwen leidt tot een klinisch relevante verlaging van de slaapverstoringen versus 25,2% na behandeling met placebo (RR: 2,18 (95% BI: 1,68 tot 2,84)). Uit de responder-analyse van de kwaliteit van leven data blijkt ook een positief effect van fezolinetant en een klinisch relevante verlaging (minimaal 0,9 punten) van klachten bij 59,7% versus 45,6% na behandeling met placebo (RR: 1,31 (95% BI: 1,10 tot 1,57)). Bij deze analyse is sprake van onnauwkeurigheid doordat het betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens (RR 1,25) kruist.

Vervolgens zijn ook de data uit de SKYLIGHT studies meegenomen in de beoordeling. Deze placebo-gecontroleerde RCTs includeerden vrouwen met matige tot ernstige VMS geassocieerd met de menopauze. Ongeschiktheid voor HST was in tegenstelling tot de DAYLIGHT studie geen inclusie criterium. De registratiehouder heeft een subgroup-analyse uitgevoerd van de groep die HST ongeschikt is. Uit die analyse blijkt dat fezolinetant de frequentie en ernst van matige tot ernstige VMS na 12 weken klinisch relevant verlaagt t.o.v. placebo. Fezolinetant verbetert in deze groep ook de slaapscores en kwaliteit van leven ook, maar deze verbeteringen waren niet klinisch relevant verschillend t.o.v. placebo.

Ook in deze analyse waren er meerdere redenen die onzekerheden geven over de effectiviteit van fezolinetant. Er is sprake van een risico op overschatting van het effect vanwege ontbrekende gegevens en er is sprake van indirectheid door het excluderen van vrouwen met een voorgeschiedenis van maligniteit. De grootte van de gunstige effecten was vergelijkbaar met de DAYLIGHT studie wat wel extra vertrouwen geeft dat fezolinetant effectief is.

Uit meta-analyses blijkt dat voor vrouwen zonder contra-indicatie voor HST een behandeling met fezolinetant minder effectief is dan een behandeling met HST. HST zal dus voor deze groep de eerste keus zijn voor behandeling.

4.1.5 *Medische argumenten*

Vrouwen hebben tijdens de perimenopauze gemiddeld 17 VMS en 11 nachtelijke transpiraties per week, die invloed hebben op verschillende aspecten van het dagelijkse leven waaronder slaap, stemming, concentratie, energie en seksualiteit. Voor vrouwen die geen HST kunnen krijgen om medische redenen is er een onvervulde behandelbehoefte.

4.1.6 *Overige argumenten*

Er wordt momenteel een studie uitgevoerd naar behandeling met fezolinetant voor vrouwen met borstkanker die adjuvante endocriene therapie krijgen. De eerste resultaten van deze studie worden eind 2026 verwacht.

4.1.7 *Afweging relevante aspecten*

Vasomotorische symptomen (VMS) in de overgang zijn klachten zoals opvliegers en nachtelijk zweten. Dit zijn de meest voorkomende klachten van vrouwen tijdens de overgang. Bij 1 op de 3 vrouwen zijn de klachten van de overgang zo ernstig dat deze hun dagelijkse leven beïnvloeden. Het Zorginstituut concludeert dat het effect van fezolinetant t.o.v. placebo op de frequentie van VMS, slaapproblemen en kwaliteit van leven bij vrouwen met matige tot ernstige VMS onzeker is maar kan worden beschouwd als klinisch relevant. De behandeling kan tot bijwerkingen leiden, die in sommige gevallen ernstig kunnen zijn. Er is ook een groot deel van de vrouwen (40-50%) waarbij geen klinisch relevant verbetering optreedt. Daarom is het belangrijk om het effect van de behandeling per patiënt te evalueren en eventueel te stoppen. Fezolinetant werkt enkel op VMS geassocieerd met de overgang, terwijl HST op alle symptomen van overgangsklachten effect heeft. Daarnaast is de effectiviteit van fezolinetant VMS lager dan die van HST op het

reduceren van de VMS. De beroepsgroep ziet dan ook enkel een plek voor fezolinetant voor vrouwen die niet in aanmerking komen voor HST. Voor deze vrouwen is sprake van een onvervulde behandelbehoefte.

4.2 Eindconclusie

Fezolinetant voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van vrouwen met matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) geassocieerd met de menopauze voor wie HST ongeschikt is. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat fezolinetant een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Voor fezolinetant is nog geen advies vastgesteld.

5.2 Nieuw advies

Overweeg een behandeling met fezolinetant, bij hinderlijke vasomotorische klachten tijdens de overgang, bij vrouwen die een contra-indicatie hebben voor hormoonsuppletie therapie. Evalueer de behandeling na drie maanden. Gebruik van fezolinetant geeft een verhoogd risico op schade aan de lever. Leverfunctietest's (LFT's) dienen te worden uitgevoerd voordat de behandeling met fezolinetant gestart wordt en maandelijks tijdens de eerste drie maanden van de behandeling. Na drie maanden LFT's uitvoeren op basis van klinisch oordeel.

Bijlage 1: Zoekstrategie

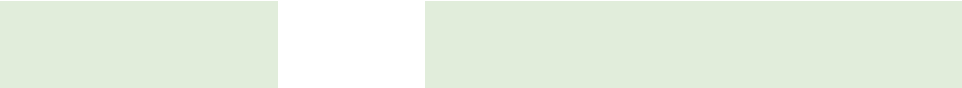
Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in **januari 2026** met de volgende zoektermen:

vasomotor symptoms [title/abstract] AND fezolinetant [title/abstract] AND clinical trial

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal vrouwen	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
SKYLIGHT 1 Lederman 2023 ²⁶	Gerandomiseerde dubbelblinde, placebo-gecontroleerde multicenter fase-III-studie	527	Vrouwen tussen de 40 en 65 jaar met een gemiddelde van 7 matige tot ernstige opvliegers per dag	Interventie: - 45 mg fezolinetant - 30 mg fezolinetant Controle: placebo 12 weken met een actieve behandelings-verlenging van 40 weken	1. Verandering in de gemiddelde frequentie van matig tot ernstig VMS van baseline tot week 4 en week 12 2. Verandering in de gemiddelde ernst van matig tot ernstig VMS van baseline tot week 4 en week 12 3. Verandering in de gemiddelde PROMIS SD SF 8b van baseline tot week 12
SKYLIGHT 2 Johnson 2023 ²⁷	Gerandomiseerde dubbelblinde, placebo-gecontroleerde multicenter fase-III-studie	527	Vrouwen tussen de 40 en 65 jaar met een gemiddelde van 7 matige tot ernstige opvliegers per dag	Interventie: - 45 mg fezolinetant - 30 mg fezolinetant Controle: placebo 12 weken met een actieve behandelings-verlenging van 40 weken	1. Verandering in de gemiddelde frequentie van matig tot ernstig VMS van baseline tot week 4 en week 12 2. Verandering in de gemiddelde ernst van matig tot ernstig VMS van baseline tot week 4 en week 12 3. Verandering in de gemiddelde PROMIS SD SF 8b van baseline tot week 12
SKYLIGHT 4 Neal-Perry 2023 ²⁸	Gerandomiseerde dubbelblinde Placebo-gecontroleerde multicenter fase-III-studie	1831	Vrouwen tussen de 40 en 65 jaar met een gemiddelde van 7 matige tot ernstige opvliegers per dag	Interventie: - 45 mg fezolinetant - 30 mg fezolinetant Controle: placebo 52 weken	1. Frequentie en ernst van bijwerkingen van de behandeling 2. Het percentage deelnemers met endometriumhyperplasie en het percentage van deelnemers met endometriumcarcinoom
DAYLIGHT Schaudig 2024 ²⁹	Gerandomiseerde dubbelblinde, placebo-gecontroleerde multicenter fase-IIIb-studie	453	Vrouwen in de menopauze tussen de 40 en 65 jaar met een gemiddelde van 7 matige tot ernstige opvliegers per dag voor wie hormoontherapie ongeschikt is	Interventie: - 45 mg fezolinetant Controle: placebo Behandelduur: 24 weken	1. Verandering in de gemiddelde dagelijkse frequentie van matig tot ernstig VMS van baseline tot week 24 2. Verandering in de gemiddelde dagelijkse ernst van matig tot ernstig VMS van baseline tot week 24



3. Verandering in de gemiddelde PROMIS SD
SF 8b van baseline tot week 24

Bijlage 3: Overzicht literatuur search

Eerste auteur	Journal	Jaar publicatie	Titel	Geïnccludeerd in beoordeling? Ja/nee	Reden van exclusie
Shapiro C	Maturitas	2025	Early onset, maintenance of effect, and day-/night-time findings following fezolinetant treatment for moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause: A pooled phase 3 analysis.	Nee	Post-hoc analysis
Hirschberg A.	Maturitas	2025	PERCEIVE: A retrospective, qualitative interview-based study of the impact of vasomotor symptoms associated with menopause on the lives of individuals who are not suitable candidates for hormone therapy	Nee	Retrospectieve studie
Iwai M.	J Clin Pharmacol	2025	Pharmacokinetics and Safety of Fezolinetant in Women with Hepatic or Renal Impairment	Nee	Observationele studie bij vrouwen met leverfunctiestoornissen
Oliveira Amador WF	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	2025	Pharmacological Treatments for Menopausal Vasomotor Symptoms: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of Efficacy and Safety	Nee	Bevat geen analyse met fezolinetant
Cucinella L	Expert Rev Clin Pharmacol	2025	A profile of safety and efficacy of fezolinetant for the treatment of menopausal vasomotor symptoms	Nee	Review
Li Y	Drug Des Devel Ther	2025	An Open-Label, Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Fezolinetant in Healthy Chinese Female Subjects	Nee	Lage dosis fezolinetant (60 mg)
Santoro N	Curr Med Res Opin	2025	Fezolinetant effect on vasomotor symptoms due to menopause in women unsuitable for hormone therapy	Ja	SKYLIGHT 1 & 2: fezolinetant versus placebo
Doggrell SA	Expert Opin Pharmacother	2025	Will elinzanetanant, a neurokinin receptor antagonist, have a role in the treatment of hot flashes?	Nee	Review

Allam AR	Eur J Med Res	2025	Fezolinetant's efficacy and safety in treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women: a meta-analysis and GRADE evaluation of randomized controlled trials	Nee	De individuele studies met fezolinetant zijn al geïnccludeerd, de meta-analyse past minder goed bij de PICO
Shapiro C M M	Maturitas	2025	Effect of fezolinetant on patient-reported quality-of-life outcomes: Data from a phase 3b study (DAYLIGHT) of the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause in women considered unsuitable for hormone therapy	Ja	DAYLIGHT: fezolinetant versus placebo
Menegaz de Almeida A	Obstet Gynecol	2025	Fezolinetant and Elinzanetant Therapy for Menopausal Women Experiencing Vasomotor Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis	Nee	De individuele studies met fezolinetant zijn al geïnccludeerd, de meta-analyse past minder goed bij de PICO
Kagan R	Adv Ther	2025	Safety of Fezolinetant for Treatment of Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Due to Menopause: Pooled Analysis of Three Randomized Phase 3 Studies	Nee	De individuele studies met fezolinetant zijn al geïnccludeerd, de meta-analyse past minder goed bij de PICO
Iwai M	J Clin Pharmacol	2025	In Vitro Evaluation of CYP-Mediated Metabolism of Fezolinetant and Pharmacokinetic Interaction Between Fezolinetant and Fluvoxamine in Healthy Postmenopausal Smokers and Nonsmokers	Nee	In vitro studie
Schaudig K	BMJ	2024	Efficacy and safety of fezolinetant for moderate-severe vasomotor symptoms associated with menopause in individuals unsuitable for hormone therapy: phase 3b randomised controlled trial	Nee	In vitro studie
Khan MS	Int J Gynaecol Obstet	2024	Response: Efficacy and safety of fezolinetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Nee	Commentary
Douxflis J	Int J Gynaecol Obstet	2024	Letter to the Editor: Efficacy and safety of fezolinetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Nee	Commentary
Takamatsu K	Climacteric	2024	Phase II study of fezolinetant for treatment of vasomotor symptoms associated with menopause in Japan	Nee	Fase II studie met lage dosis (15 en 30 mg) fezolinetant
Ruan X	J Int Med Res	2024	Efficacy and safety of fezolinetant for moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause among women in East Asia: a phase 3 randomized study (MOONLIGHT I)	Nee	Studie met lage dosis (30 mg) fezolinetant
Yu Q	J Int Med Res	2024	Long-term safety of fezolinetant in Chinese women with vasomotor symptoms associated with menopause: the phase 3 open-label MOONLIGHT 3 clinical trial	Nee	Open-label studie met lage dosis (30 mg) fezolinetant

Morga A	Adv Ther	2024	Validation and Application of Thresholds to Define Meaningful Change in Vasomotor Symptoms Frequency: Analysis of Pooled SKYLIGHT 1 and 2 Data	Nee	Post-hoc analysis
Shapiro C M M	Maturitas	2024	Effect of fezolinetant on sleep disturbance and impairment during treatment of vasomotor symptoms due to menopause	Ja	SKYLIGHT 1 en 2 – analyse slaapscores
Elnaga AAA	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	2024	Effectiveness and safety of fezolinetant in alleviating vasomotor symptoms linked to Menopause.: A systematic review and Meta-Analysis	Nee	De individuele studies met fezolinetant zijn al geïnccludeerd, de meta-analyse past minder goed bij de PICO
Nappi RE	Menopause	2024	Treating moderate-to-severe menopausal vasomotor symptoms with fezolinetant: analysis of responders using pooled data from two phase 3 studies (SKYLIGHT 1 and 2)	Nee	De individuele studies met fezolinetant zijn al geïnccludeerd
Chavez MP	Climacteric	2024	Fezolinetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a meta-analysis	Nee	De individuele studies met fezolinetant zijn al geïnccludeerd, de meta-analyse past minder goed bij de PICO
Akhtar SMM	Int J Gynaecol Obstet	2024	Efficacy and safety of fezolinetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Nee	De individuele studies met fezolinetant zijn al geïnccludeerd, de meta-analyse past minder goed bij de PICO
Santoro N	Menopause	2024	Fezolinetant treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms due to menopause: effect of intrinsic and extrinsic factors in two phase 3 studies (SKYLIGHT 1 and 2)	Nee	Post-hoc analysis
Schultz NM	Adv Ther	2024	Psychometric Evaluation of the MENQOL Instrument in Women Experiencing Vasomotor Symptoms Associated with Menopause	Nee	Post-hoc analysis
Cano A	BJOG	2024	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	Nee	De individuele studies met fezolinetant zijn al geïnccludeerd
Lederman S	Lancet	2023	Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study	Ja	SKYLIGHT 1: fezolinetant versus placebo
Neal-Perry G	Obstet Gynecol	2023	Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial	Ja	SKYLIGHT 4: fezolinetant versus placebo

Johnson KA	J Clin Endocrinol Metab	2023	Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT	Ja	SKYLIGHT 2: fezolinetant versus placebo
Santoro N	Menopause	2020	Effect of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant on patient-reported outcomes in postmenopausal women with vasomotor symptoms: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study (VESTA)	Nee	Fase 2 studie
Fraser GL	Menopause	2020	A phase 2b, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause	Nee	Fase 2 studie
Depypere H	J Clin Endocrinol Metab	2019	Treatment of Menopausal Vasomotor Symptoms With Fezolinetant, a Neurokinin 3 Receptor Antagonist: A Phase 2a Trial	Nee	Fase 2 studie

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2025	Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) fezolinetant
EMA / CBG	2023	European Public Assessment Report (EPAR) fezolinetant
Dutch Menopause Society (werkgroep binnen NVOG)	2024	Praktische handleiding hormoonsuppletie therapie (HST) en geregistreerde niet hormonale farmacotherapie
NHG	2022	De overgang

Bijlage 5: Baseline tabel

Baseline kenmerken van de patiëntpopulatie van de DAYLIGHT-studie²⁹

Patiëntkenmerken	Fezolinetant (n=226)	Placebo (n=226)	Totaal (n=452)
Leeftijd (jaar), gemiddeld (SD)	54,9 (4,8)	54,1 (4,6)	54,5 (4,7)
Gewicht (kg), gemiddelde (SD)	74,2 (12,6)	72,6 (13,2)	73,4 (12,9)
BMI, gemiddelde (SD)	27,42 (4,33)	26,98 (4,52)	27,20 (4,43)
BMI categorie:			
BMI <25, n (%)	67 (29,6)	85 (37,6)	152 (33,6)
BMI ≥25, n (%)	159 (70,4)	141 (62,4)	300 (66,4)
Ras:			
Wit, n (%)	217 (96,0)	218 (97,3)	435 (96,7)
Overig (Niet wit, of meer dan één ras.), n (%)	9 (4,0)	6 (2,7)	15 (3,3)
Onbekend, n (%)	0	2	2
Categorieën voor ongeschiktheid van HST†:			
Contra-indicatie, n (%)	27 (11,9)	23 (10,2)	50 (11,1)
Waarschuwing, n (%)	74 (32,7)	91 (40,3)	165 (36,5)
Stoppers, n (%)	32 (14,2)	37 (16,4)	69 (15,3)
Avers, n (%)	93 (41,2)	75 (33,2)	168 (37,2)
Roker, n (%)‡	36 (15,9)	35 (15,5)	71 (15,7)
Voormalige roker of nooit gerookt, n (%)	190 (84,1)	191 (84,5)	381 (84,3)

† waarschuwing = op basis van medische voorgeschiedenis, stoppers = eerdere stopzetting van hormoontherapie; aversie = weloverwogen keuze om geen hormoontherapie te gebruiken.

‡ Huidig versus voormalig of nooit gerookt status was een stratificatiefactor voor randomisatie.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Random sequence generation (selection bias)	+
Allocation concealment (selection bias)	+
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+
Incomplete outcome data (attrition bias)	-
Selective reporting (reporting bias)	+
Other bias	+

Schaudig et al. 2024 - DAYLIGHT

Incomplete outcome data (attrition bias), onvolledige uitkomstgegevens (attritie bias):

Overall, the centres randomised 453 participants (fezolinetant n=227, placebo n=226), with 370 (81.7%) completing the study (195 and 175, respectively). The safety analysis and full analysis sets, defined as all participants who were randomised and received at least one dose of study drug, comprised 452 participants (fezolinetant n=226, placebo n=226), as one participant randomised to the fezolinetant group did not receive study drug. Of these, 387 (85.6%) participants completed the 24 week treatment period. Results are presented for the 452 participants in the safety and full analysis sets. Eighty two (18.1%) participants discontinued treatment owing to adverse events (n=25, 5.5%), loss to follow-up (n=5, 1.1%), protocol deviation (n=2, 0.4%), withdrawal from study (n=47, 10.4%), and other reasons (n=3, 0.7%). Of the 47 (10%) participants who withdrew from treatment, 17 (8%) were assigned to fezolinetant and 30 (13%) to placebo.

In total the expected number of participants that received treatment for 24 weeks would be 452-82= 370. The following number of participants are reported for at week 24 for the various outcomes: VMS frequency and VMS score is reported for 340 participants, the PROMIS SD SF 8b score is reported for 375 participants and the MENQOL score is reported for 372 participants.

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking fezolinetant versus placebo voor de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen bij vrouwen voor wie hormoonsubstitutie therapie ongeschikt is.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	fezolinetant (n=226)	placebo (n=226)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)	
Frequentie van matige tot ernstige VMS per dag (vastgesteld met elektronisch VMS symptoom dagboek, verschil tussen baseline en week 24, klinische relevantiegrenzen: een verschil van 2 of meer t.o.v. baseline)											
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^c	niet gevonden	176 verschil t.o.v. baseline (LS mean) -8,13	164 verschil t.o.v. baseline (LS mean) -6,20	-	LS mean difference -1,93 (-2,64 tot -1,22)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}
Frequentie van matige tot ernstige VMS per dag (vastgesteld met elektronisch VMS symptoom dagboek, % responders in week 24 op basis van een klinisch relevant verschil van 6,20 of meer t.o.v baseline, klinische relevantiegrens RR>1,25 of RR<0,75)											
1	gerandomiseerde trials	Niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^d	niet gevonden	124/226 (54,9%)	90/226 (39,8%)	RR 1,38 (1,13 tot 1,68)		⊕⊕○○ LAAG ^{b,d}
Ernst van matige tot ernstige VMS (vastgesteld met elektronisch VMS symptoom dagboek, verschil tussen baseline en week 24, klinische relevantiegrens SMD > 0,50 of > -0,50)											
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^a	niet gevonden	176 1,43 (SD 0,97)	164 1,87 (SD 0,82)	SMD -0,49 (-0,70 tot -0,27)		⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,e}
Slaapverstoringen (follow up: 24 weken; vastgesteld met: PROMIS SD SF 8b, verschil tussen baseline en week 24, klinische relevantiegrens SMD > 0,50 of > -0,50)											
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^f	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	197 20,9 (SD 7,3)	178 22,5 (SD 7,8)	SMD -0,21 (-0,41 tot -0,01)		⊕⊕○○ LAAG ^{b,f}
Slaapverstoringen (follow up: 24 weken; vastgesteld met: PROMIS SD SF 8b, % responders in week 24 op basis van een klinisch relevant verschil van 8 of meer t.o.v baseline, klinische relevantiegrens RR>1,25 of RR<0,75)											
1	gerandomiseerde trials	Niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	97/176 (42,9%)	57/226 (25,2%)	RR 2,18 (95%BI: 1,68 tot 2,84)		⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	fezolinetant (n=226)	placebo (n=226)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)	

Kwaliteit van leven (follow up: 24 weken; vastgesteld met: MENQOL, verschil tussen baseline en week 24, klinische relevantiegrens SMD > 0,50 of > -0,50)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^f	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	196 2,84 (SD 1,40)	176 3,22 (SD 1,55)	SMD -0,26 (-0,46 tot -0,05)		⊕⊕○○ LAAG ^{b,f}
---	------------------------	----------------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	-----------------------	-----------------------	--------------------------------	--	-----------------------------

Kwaliteit van leven (follow up: 24 weken; vastgesteld met: MENQOL, % responders in week 24 op basis van een klinisch relevant verschil van 0,9 of meer t.o.v baseline)

1	gerandomiseerde trials	Niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^d	niet gevonden	135/226 (59,7%)	103/226 (45,6%)	RR 1,31 (95%BI: 1,10 tot 1,57)		⊕⊕○○ LAAG ^{b,d}
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	--------------------	--------------------	-----------------------------------	--	-----------------------------

Ernstige ongunstige effecten (follow up: 24 weken; vastgesteld met: serious TEAE, klinische relevantiegrens RR>1,25 of RR<1,25)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^d	niet gevonden	226 4,4% (10/226)	226 3,5% (8/226)	RR 1,25 hoger (0,50 hoger tot 3,11 hoger)		⊕⊕○○ LAAG ^{b,d}
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	----------------------	---------------------	--	--	-----------------------------

Stakers ten gevolge van ongunstige effecten (follow up: 24 weken, vastgesteld met TEAE leading to withdrawal of treatment, klinische relevantiegrens RR>1,25 of RR<1,25)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	ernstig ^d	niet gevonden	226 4,9% (11/226)	226 6,2% (14/226)	RR 0,79 hoger (0,36 hoger tot 1,69 hoger)		⊕⊕⊕○ LAAG ^{b,d}
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	----------------------	----------------------	--	--	-----------------------------

CI: Confidence interval

Explanations

- Er is mogelijk sprake van bias door onvolledige uitkomstgegevens. De ITT populatie beslaat 452 deelnemers en hiervan zijn 82 deelnemers met de behandeling gestopt. Daarnaast zijn van niet alle deelnemers gegevens beschikbaar van week 24. In totaal is de VMS frequentie en ernst in week gerapporteerd voor 340 deelnemers. Van 25% van de ITT populatie ontbreken dus de VMS data. Het feit dat er slechts één studie beschikbaar is, is volgens de GRADE-methodiek reden om extra streng te zijn op het risico op bias criterium.³⁰
- De studiepopulatie wijkt af van de PICO (vrouwen met matige tot ernstige VMS waarvoor HST ongeschikt is) In de studie zijn vrouwen die borstkanker hebben gehad uitgesloten van deelname.
- Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van een verschil van 2 minder per dag.
- Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van RR 1,25.
- Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van SMD >0,5 of >-0,5.
- Er is mogelijk sprake van bias door onvolledige uitkomstgegevens. De ITT populatie beslaat 452 deelnemers en hiervan zijn 82 deelnemers (18,1%) met de behandeling gestopt. Het feit dat er slechts één studie beschikbaar is, is volgens de GRADE-methodiek reden om extra streng te zijn op het risico op bias criterium.³⁰

Bijlage 8: HST ongeschikt volgens registratiehouder

Definities subgroepen HST ongeschikt waarvoor vergoeding wordt aangevraagd zoals opgesteld door de registratiehouder

Subgroep	Definitie
Patiënten met een contra-indicatie voor HST	<p>Verleden van mammacarcinoom</p> <p>Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld</p> <p>Onbehandelde hyperplasie van het endometrium</p> <p>Verleden van of actieve veneuze trombo-embolieën (diepe veneuze trombose, longembolie)</p> <p>Aanwezigheid van een trombofiele aandoening (bijv. proteïne C, proteïne S of antitrombine deficiëntie)</p> <p>Actieve of recent doorgemaakte arteriële trombo-embolische aandoening (angina pectoris, myocardinfarct)</p> <p>Acute leveraandoening of leveraandoening in de anamnese zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn</p> <p>Porfyrie</p> <p>Vrouwen die > 10 jaar na de menopauze zijn</p> <p>Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of hulpstoffen</p>
Patiënten met een waarschuwing voor HST	<p>Aandoeningen waarbij controle noodzakelijk is:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Leiomyomen (uterusfibromen) of endometriose o Risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen o Risicofactoren voor oestrogeengevoelige tumoren (mammacarcinoom bij eerstegraadsfamilielid) o Hypertensie o Leveraandoening (leveradenoom) o Diabetes mellitus met of zonder vasculaire symptomen o Cholelithiasis o Migraine of (ernstige) hoofdpijn o Systemische Lupus Erythematoses o Een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie o Epilepsie o Astma o Otosclerose o Meningeoom

	<p>Overige aandoeningen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Oestrogenen kunnen vochtretentie veroorzaken. Om die reden moeten patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie derhalve goed worden geobserveerd. ○ Vrouwen met een reeds bestaande hypertriglyceridemie moeten nauwlettend gevolgd worden gedurende oestrogeensuppletie of HST, omdat in zeldzame gevallen oestrogeentherapie bij vrouwen met deze afwijking heeft geleid tot een sterke stijging van de plasmatriglyceriden met pancreatitis tot gevolg. ○ Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren. ○ Orale oestrogenen veroorzaken een stijging van het thyroïd binding globuline (TBG), dat leidt tot een toename van het circulerend schildklierhormoon, gemeten als het eiwitgebonden jodium (PBI, protein bound iodine), T4 spiegels (door kolom of RIA) of T3 spiegels (RIA). De T3-resine opname neemt af ten gevolge van de gestegen TBG-spiegels. De vrije T3 en T4 waarden blijven onveranderd. Andere bindingseiwitten kunnen ook in het serum verhoogd zijn, namelijk het corticoïd bindend globuline (CBG) en het sekshormoon bindend globuline (SHBG), respectievelijk leidend tot stijging van de bloedspiegels van corticosteroiden en geslachtshormonen. Vrije of biologisch actieve hormoonconcentraties blijven onveranderd. Andere plasma-eiwitten kunnen toenemen (angiotensine-renine substraat, alpha-1-antitrypsine, ceruloplasmine). Dit geldt niet voor transdermaal oestrogeen. ○ HST verbetert de cognitieve functies niet. Er zijn enige aanwijzingen voor een toegenomen risico op mogelijke dementie bij vrouwen die met een behandeling van combinatiepreparaten of oestrogeenpreparaten zijn gestart op een leeftijd van boven de 65 jaar. ○ Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen, zoals galactose intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel (Femoston®) niet in te nemen.
HST stoppers	<p>Patiënten die gestopt zijn met HST vanwege medische redenen ondanks de noodzaak van behandeling van VMS, waaronder een gebrek aan effectiviteit en HST-gerelateerde bijwerkingen en meer risico door langdurig gebruik (> 5 jaar) van HST.</p>

Bijlage 9: HST ongeschikt in DAYLIGHT

Definities subgroepen HST ongeschikt die zijn gebruikt als inclusiecriteria in de DAYLIGHT studie.²⁹

subgroep	
HST contra-indicatie:	<ul style="list-style-type: none">• Ongediagnosticeerde vaginale bloedingen• Voorgeschiedenis van borstkanker of oestrogeenafhankelijke tumoren• Veneuze trombo-embolieën (bijv. angina pectoris, hartinfarct, beroerte, TIA, trombofilie)• Overgevoeligheid voor oestrogeen- en progesterontherapie of voor één van de hulpstoffen• Porfyrie
HST waarschuwing:	<ul style="list-style-type: none">• Voorgeschiedenis van diabetes mellitus, hyperlipidemie, roken (huidig), migraine, obesitas (BMI > 29,9 kg/m²), systemische lupus erythematoses, epilepsie• Familiegeschiedenis van borstkanker bij een eerstegraads familielid of mutatie van het borstkankergen (BRCA1 en BRCA2)
HST stoppers:	<ul style="list-style-type: none">• HST is stopgezet vanwege gebrek aan werkzaamheid, HT-gerelateerde bijwerkingen, advies van de zorgverlener om te stoppen vanwege de duur van de HT-behandeling of vanwege de leeftijd van de deelnemer ≥ 60 jaar
HST avers:	<ul style="list-style-type: none">• Een weloverwogen keuze gemaakt om geen HST te nemen na een consult over de gunstige effecten en risico's van HST

Bijlage 10: NMA behandeling van matige tot ernstige VMS

Overgenomen uit Amador et al. 2025²²

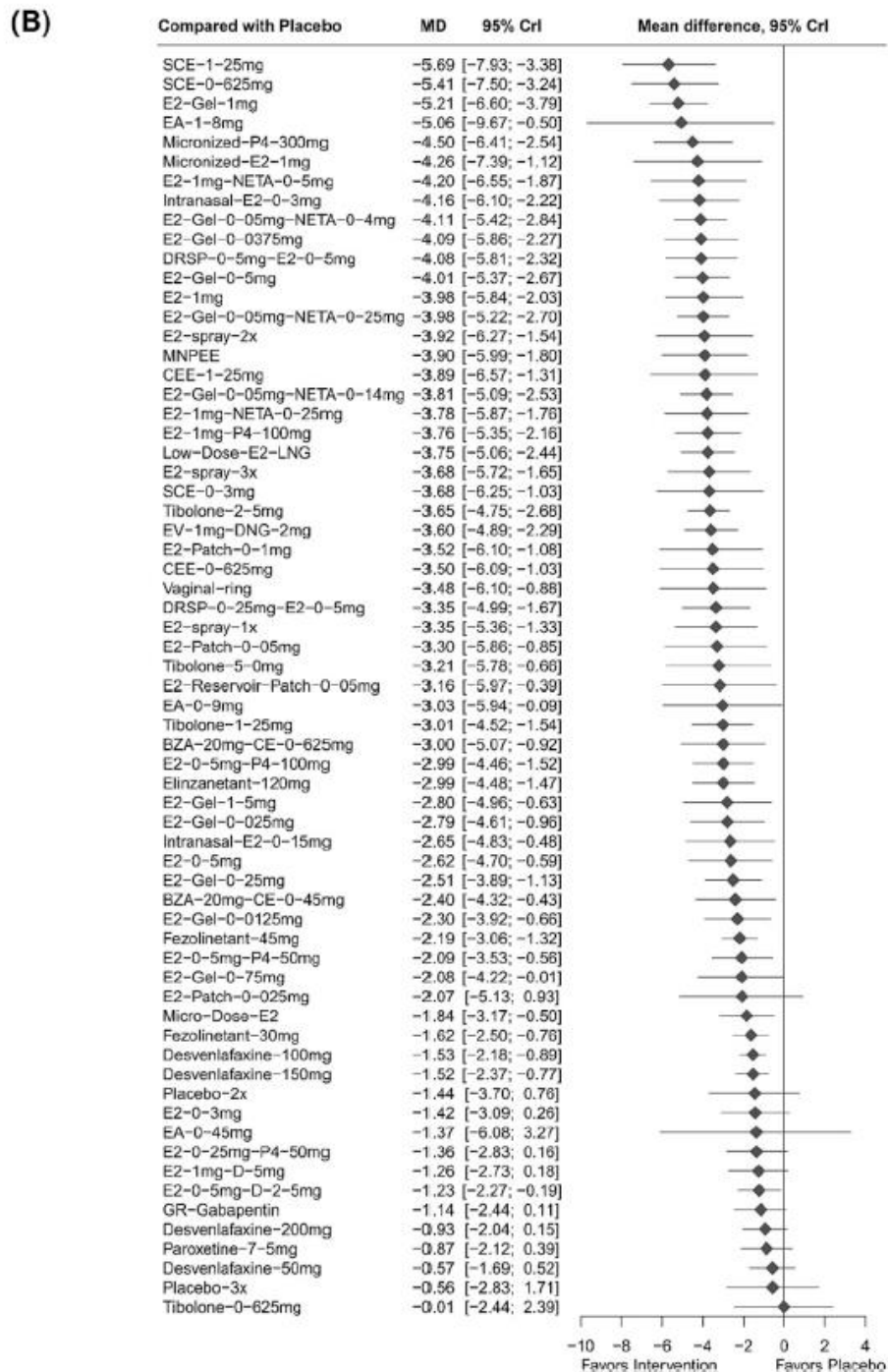


Fig. 2. (A) Network plot and (B) forest plot for the outcome of reduction in moderate-to-severe VMS frequency.

Literatuur

1. Zorginstituut Nederland (2025). Elinzanetant. from <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/elinzanetant-stofwisseling-en-endocrinologie-stofwisselingsziekten/versie3>.
2. clinicaltrials.gov. A Study to Confirm if Fezolinetant Helps Reduce Hot Flashes in Women With Breast Cancer Who Are Having Hormone Therapy. . Retrieved september 2025, from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06440967>.
3. EMA. EPAR Veoza 2023.
4. NHG (2022, februari 2024). NHG richtlijn: De overgang. 2025, from <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/de-overgang>.
5. NVOG (2018, 2018). NVOG richtlijn: Management rondom menopauze. Retrieved september 2025, from https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/management_rondom_menopauze/behandelingen_bij_overgangsklachten.html.
6. De vuurvrouw. Kennisbank De overgang. 2025, from https://vuurvrouw.nu/kennis/kennisbank_deovergang/default.aspx.
7. Nelson HD. Menopause. Lancet 2008; 371: 760-70.
8. Avis NE, Crawford SL and Green R. Vasomotor Symptoms Across the Menopause Transition: Differences Among Women. Obstet Gynecol Clin North Am 2018; 45: 629-40.
9. Crandall CJ, Mehta JM and Manson JE. Management of Menopausal Symptoms: A Review. JAMA 2023; 329: 405-20.
10. Gold EB, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. Am J Public Health 2006; 96: 1226-35.
11. NIVEL (2024). Kennisvraag. Komt een vrouw bij de huisarts: vrouwspecifieke aandoeningen in de huisartsenpraktijk. from <https://www.nivel.nl/nl/publicatie/kennisvraag-komt-een-vrouw-bij-de-huisarts-vrouwspecifieke-aandoeningen-de>.
12. Julia Bes, Karin Hek, Bart Knottnerus, et al. Overgangsklachten bij de huisarts: meer consulten, meer hormonen? Huisarts en Wetenschap 2025.
13. EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women 2005.
14. Constantine GD, Revicki DA, Kagan R, et al. Evaluation of clinical meaningfulness of estrogen plus progesterone oral capsule (TX-001HR) on moderate to severe vasomotor symptoms. Menopause 2019; 26: 513-9.
15. Morga A, Zimmermann L, Valluri U, et al. Validation and Application of Thresholds to Define Meaningful Change in Vasomotor Symptoms Frequency: Analysis of Pooled SKYLIGHT 1 and 2 Data. Adv Ther 2024; 41: 2845-58.
16. Constantine GD, Simon JA, Kaunitz AM, et al. TX-001HR is associated with a clinically meaningful effect on severity of moderate to severe vasomotor symptoms in the REPLENISH trial. Menopause 2020; 27: 1236-41.
17. clinicaltrials.gov. A Study of Fezolinetant to Treat Hot Flashes in Women Going Through Menopause (Daylight). Retrieved september 2025, from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05033886>.
18. Nappi RE, Johnson KA, Stute P, et al. 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; 31: 512-21.
19. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. Maturitas 2008; 61: 107-21.
20. Schultz NM, Morga A, Siddiqui E, et al. Psychometric Evaluation of the MENQOL Instrument in Women Experiencing Vasomotor Symptoms Associated with Menopause. Adv Ther 2024; 41: 2233-52.
21. Shapiro CMM, et al. Treating moderate to severe menopausal vasomotor symptoms with fezolinetant: responder analysis of the phase 3b DAYLIGHT study. Menopause 2025; 32.
22. Oliveira Amador WF, Saraiva CA, Ruelas MG, et al. Pharmacological Treatments for Menopausal Vasomotor Symptoms: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of Efficacy and Safety. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2025; 312: 114552.
23. EMA. SmPC 2025.
24. Fraser GL, Ramael S, Hoveyda HR, et al. The NK3 Receptor Antagonist ESN364 Suppresses Sex Hormones in Men and Women. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 417-26.

25. Douxfils J, Beaudart C and Dogne JM. Risk of neoplasm with the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant. *Lancet* 2023; 402: 1623-5.
26. Lederman S, Ottery FD, Cano A, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet* 2023; 401: 1091-102.
27. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108: 1981-97.
28. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, et al. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2023; 141: 737-47.
29. Schaudig K, Wang X, Bouchard C, 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; 387: e079525.
30. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 407-15.



Budgetimpactanalyse van fezolinetant (Veoza®) bij de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen die geassocieerd zijn met de menopauze

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Definitief | 16 maart 2026

Colofon

Zaaknummer	2024025692
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vragen@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Geneesmiddelen
Fabrikant	Astellas Pharma Europe B.V.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	6
2.1	Aantal personen	6
2.2	Substitutie	8
2.3	Kosten per persoon per jaar	8
2.4	Aannames	8
3	Budgetimpact	10
4	Conclusie	11
5	Referenties	12

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van fezolinetant (Veoza®) op bijlage 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal personen dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de doelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport).

1.1 Geregistreerde indicatie

Fezolinetant (Veoza®) is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) geassocieerd met de menopauze.^[1]

Claim van de registratiehouder:

Fezolinetant heeft bij de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS) voor patiënten die hormoonsuppletie therapie ongeschikt zijn een meerwaarde ten opzichte van geen actieve medische behandeling.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Ongeveer 80% van de vrouwen in de overgang heeft last van overgangsklachten. Bij 1 op de 3 vrouwen zijn de klachten zo ernstig dat deze hun dagelijkse leven beïnvloeden^[2]. De individuele ervaringen van de symptomen geassocieerd met de menopauze variëren. Veel symptomen worden toegeschreven aan de menopauze, maar alleen vasomotorische disfunctie en vaginale droogheid worden consistent geassocieerd met deze levensfase in epidemiologische studies.

Vasomotorische symptomen (VMS), ook wel opvliegers genoemd, omvatten plotselinge hittegevoelens in het bovenlichaam, m.n. in hoofd, nek, borst en rug. VMS treden meestal meerdere keren per dag op, hoewel de frequentie kan variëren van slechts één of twee keer per dag tot wel één keer per uur overdag en 's nachts.

Voor de behandeling van VMS geassocieerd met de overgang zijn Nederlandse richtlijnen beschikbaar van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)^[3, 4]. Wanneer een medicamenteuze behandeling wordt overwogen gaat de voorkeur uit naar hormoonsuppletie therapie (HST) indien dit mogelijk is. De dosering en toedieningswijze daarvan kan worden aangepast als er risicofactoren zijn voor tumoren, trombo-embolieën of hart- en vaatziekten. Contra-indicaties voor HST zijn een voorgeschiedenis van hormoonafhankelijke tumoren of recente trombo-embolieën.

Het Zorginstituut heeft informatie opgevraagd bij de NHG en NVOG. Zij zien HST als de meest effectieve behandeling voor VMS. Op basis van de gepubliceerde studieresultaten wordt de effectiviteit van fezolinetant lager ingeschat dan die van HST. Fezolinetant zou goed ingezet kunnen worden bij vrouwen waarvoor HST ongeschikt is. Dit zijn vrouwen:

- met een contra-indicatie voor HST: voorgeschiedenis van hormoon-afhankelijke tumor, actieve of recente trombo-embolie (arterieel of veneus), post-trombose of aanwezigheid van trombofiele aandoening, tenzij actuele antistolling
- die gestopt zijn met HST wegens medische redenen

Het gaat hierbij met name om vrouwen met een voorgeschiedenis van hormoon-afhankelijke tumoren. Vrouwen die eerder borstkanker hebben gehad vormen daarbij de grootste groep. De groep met een absolute contra-indicatie voor HST is klein en zelfs bij hen kan met goede begeleiding HST toch nog een optie zijn.

Wat betreft de vergelijkende behandeling geven de beroepsgroepen aan dat er geen goede behandeling beschikbaar is voor vrouwen voor wie HST ongeschikt is. De behandeling met clonidine, die nog wel in de richtlijnen staat, wordt beschouwd als niet (zo) effectief en kent veel bijwerkingen. Om deze redenen wordt clonidine niet vaak voorgeschreven. Uit een analyse van NIVEL blijkt dat het gebruik van clonidine in de periode 2019-2023 daalde van 10% naar 5%^[5].

In deze budgetimpactanalyse wordt er – in overeenstemming met het farmacotherapeutische rapport van het Zorginstituut – uitgegaan van de plaats die de beroepsgroepen voor fezolinetant zien: een beperkte inzet, alleen bij vrouwen voor wie HST ongeschikt is. Er wordt geen substitutie berekend van clonidine, omdat dit middel alleen in uitzonderlijke gevallen wordt ingezet.

Tot slot merkt het Zorginstituut op dat elinzanetant in november 2025 door de EMA is goedgekeurd. Dit geneesmiddel heeft een soortgelijke indicatie als fezolinetant, namelijk voor de behandeling van matige tot ernstige vasomotorische symptomen gerelateerd aan natuurlijke menopauze of als gevolg van behandeling met endocriene therapie voor hormoongevoelige tumoren^[6].

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal personen

Gemiddeld, bereiken vrouwen de menopauze wanneer zij 51 jaar zijn, maar de werkelijke leeftijd varieert van vrouw tot vrouw ^[4]. VMS komen gedurende de overgang bij ongeveer 80% van de Nederlandse vrouwen voor^[4]. VMS worden het meest gemeld in het eerste jaar na de menopauze, maar kunnen bij sommige vrouwen zelfs tot op hogere leeftijd (bv. 70 jaar) voorkomen.

Hieronder wordt een inschatting gemaakt van het aantal vrouwen dat in aanmerking komt voor behandeling met fezolinetant. Daarbij worden de volgende stappen doorlopen:

- 1) Aantal vrouwen dat de huisarts bezoekt in het kader van overgangsklachten;
- 2) Aantal vrouwen daarvan met matige tot ernstige VMS;
- 3) Aantal vrouwen daarvan dat een medicamenteuze behandeling krijgt;
- 4) Aantal vrouwen daarvan voor wie HST ongeschikt is;
- 5) De marktpenetratie van fezolinetant;
- 6) Aantal vrouwen dat de behandeling met fezolinetant vroegtijdig staakt.

Vrouwspecifieke aandoeningen, zoals overgangsklachten, krijgen toenemende aandacht in de gezondheidszorg, media en politiek ^[7-10]. Onder andere daardoor weten vrouwen steeds beter dat er behandelingen beschikbaar zijn om klachten te verminderen en willen zij deze ook vaker krijgen. Deze trend is ook terug te zien in data van NIVEL^[5]. Zo is er een toename te zien in het aantal vrouwen dat de huisarts bezoekt in het kader van overgangsklachten: van ongeveer 86.000 vrouwen in 2019 naar 119.000 vrouwen in 2023.

Ook door het Zorginstituut specifiek hiervoor geconsulteerde artsen onderschrijven de toenemende trend in het aantal vrouwen dat behandeling wil voor overgangsklachten. Deze verwachting wordt daarom meegenomen in de berekening van deze budgetimpactanalyse (BIA).

Wanneer wordt gekeken naar het aantal vrouwen dat de huisarts bezoekt dan is een gemiddelde stijging van ongeveer 15% te zien in de periode 2019 tot en met 2023. Wanneer deze stijging wordt doorgetrokken komt dit neer op 159.760, 183.750 en 211.343 vrouwen in respectievelijk 2026 tot en met 2028 (de eerste drie jaar van deze BIA).

Fezolinetant is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige VMS. Echter, niet bij alle vrouwen die zich melden bij de huisarts met overgangsklachten is daarvan sprake. Bovendien is, indien er sprake is van VMS, onduidelijk wat de ernst is van deze klachten. Volgens de NHG-standaard hebben circa 80% van de vrouwen met overgangsklachten ook VMS^[4]. Dit percentage wordt toegepast in de berekening om te komen tot het aantal vrouwen met VMS.

Niet al deze vrouwen komen in aanmerking voor medicamenteuze behandeling. Een deel van hen zal ook met voorlichting en leefstijlaanpassingen goed genoeg geholpen zijn. Het is lastig om hier een goede inschatting van te maken. Het Zorginstituut baseert zich daarom op cijfers van NIVEL waaruit blijkt dat in 2023 (meest recente data) 61% van de vrouwen die zich meldden bij de huisarts met overgangsklachten een geneesmiddel voorgeschreven kregen^[5]. Uiteraard is het niet precies duidelijk hoe dit percentage zich verhoudt tot de bovenstaande stap waar reeds wordt uitgegaan van vrouwen met matige tot ernstige VMS. In afwezigheid van betere schattingen lijkt dit echter de meest valide aanpak.

Zoals in paragraaf 1.2 is beschreven, is en blijft HST de eerste keus behandeling voor deze vrouwen. Op basis van de gepubliceerde studieresultaten wordt de effectiviteit van fezolinetant lager ingeschat dan die van HST. Fezolinetant wordt alleen overwogen bij vrouwen voor wie HST ongeschikt is. Dit zijn vrouwen met een contra-indicatie voor HST, of vrouwen die

vanwege medische redenen met een HST behandeling zijn gestopt. Volgens de beroepsgroep (NVOG) heeft 5% tot 10% van de vrouwen een contra-indicatie voor HST. Het is onbekend hoe groot de groep is die vanwege medische redenen de behandeling met HST is gestopt. In de hoofdanalyse van deze BIA wordt alleen uitgegaan van de beschikbare cijfers over de groep met een contra-indicatie. Hierbij wordt het gemiddelde van de genoemde percentages aangehouden; 7,5%. In een aanvullend scenario wordt uitgegaan van een hoger percentage vrouwen dat start met de behandeling. Dit zijn dan bijvoorbeeld vrouwen die gestopt zijn met HST. Dit scenario wordt hieronder verder toegelicht.

Tot slot houdt het Zorginstituut nog rekening met marktpenetratie. Het Zorginstituut houdt daarbij rekening met de recente melding over mogelijke ernstige leverschade bij het gebruik van fezolinetant ^[11]. De registratiehouder heeft navraag gedaan bij 6 Nederlandse klinische experts. Gemiddeld komen zij op een marktpenetratie van 17%, 25% en 34% in respectievelijk jaar 1 tot en met 3 na marktintroductie. Hier wordt vanuit gegaan in deze BIA. De marktpenetratie wordt toegepast op de vrouwen die nieuw een behandeling starten.

Vrouwen, die behandeld worden met fezolinetant, zullen over het algemeen langdurig daarmee behandeld worden aangezien overgangsklachten zich manifesteren over een periode van 3 tot 7 jaar ^[10]. Echter, zullen niet alle vrouwen de behandeling meerdere jaren continueren vanwege gebrek aan effectiviteit of het optreden van onaanvaardbare bijwerkingen. De DAYLIGHT studie van fezolinetant toonde aan dat 31 van de 226 vrouwen binnen 24 weken stopten met de behandeling, dit is afgerond 14%^[12]. Het Zorginstituut neemt dit stoppercentage éénmalig mee voor alle startende vrouwen.

Het Zorginstituut gaat ervan uit dat vrouwen gemiddeld halverwege het jaar starten met de behandeling; voor het eerste jaar worden dus de helft van de jaarlijkse kosten berekend. Na dit eerste half jaar zal een stoppercentage van 14% toegepast worden. Zie tabel 1 voor de aantallen.

Scenarioanalyse

Het Zorginstituut heeft besloten om naast bovengenoemde aanpak (hoofdanalyse) ook een alternatief (hoog) scenario uit te rekenen waarbij fezolinetant breder ingezet wordt. Hoewel de registratiehouder en de beroepsgroep op dit moment een beperkte inzet van fezolinetant verwachten, is het in theorie mogelijk dat het middel toch breder voorgeschreven zal worden. De geregistreerde indicatie is namelijk breder en niet afhankelijk van de behandelmogelijkheid met HST. In dit scenario wordt het percentage van 7,5% (dat nu is gebaseerd op het aantal vrouwen met een contra-indicatie voor HST) opgehoogd naar 20%. Zie tabel 2 voor de aantallen.

Tabel 1: Hoofdanalyse: Geschat aantal vrouwen met VMS dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met fezolinetant

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Vrouwen die zich melden bij de huisarts met overgangsklachten	159.760	183.750	211.343
Waarvan vrouwen met VMS - 80%	127.808	147.000	169.074
Waarvan vrouwen die in aanmerking komen voor medicamenteuze behandeling – 61%	77.963	89.670	103.135
Waarvan vrouwen voor wie HST ongeschikt is – 7,5%	5.847	6.725	7.735
Marktpenetratie	17%	25%	34%
Nieuwe starters	994	1.681	2.630
Waarvan vrouwen die de behandeling na een half jaar staken	139	235	368
Continuerende vrouwen		855	2301
Totaal aantal vrouwen	994	2.536	4.931

Tabel 2: Scenarioanalyse: Geschat aantal vrouwen met VMS dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met fezolinetant: scenario waarbij wordt uitgegaan van een bredere inzet.

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Vrouwen die zich melden bij de huisarts met overgangsklachten	159.760	183.750	211.343
Waarvan vrouwen met VMS - 80%	127.808	147.000	169.074
Waarvan vrouwen die in aanmerking komen voor medicamenteuze behandeling - 61%	77.963	89.670	103.135
Waarvan vrouwen voor wie HST ongeschikt is - 20%	15.593	17.934	20.627
Marktpenetratie	17%	25%	34%
Nieuwe starters	2.651	4.484	7.013
Waarvan vrouwen die de behandeling na een half jaar staken	371	628	982
Continuerende vrouwen		2280	6135
Totaal aantal vrouwen	2.651	6.763	13.148

2.2 Substitutie

Deze BIA houdt geen rekening met substitutie omdat er voor deze vrouwen geen geschikt behandelalternatief bestaat. Clonidine wordt in enkele gevallen ingezet, maar omdat dit gebruik zo laag ligt, en dit gebruik de afgelopen jaren ook nog sterk is afgenomen, wordt dit in deze BIA niet meegenomen^[5]. In de toekomst vormt waarschijnlijk elinzanetant een behandelalternatief. Dit geneesmiddel is goedgekeurd door de EMA, maar wordt in Nederland (nog) niet vergoed.

2.3 Kosten per persoon per jaar

Fezolinetant is beschikbaar in tabletten van 45 mg, 28 stuks per verpakking. De apotheekinkoopprijs (AIP) hiervan bedraagt €49,58 per verpakking wat neerkomt op €1,77 per tablet per dag. De jaarlijkse behandelkosten per persoon bedragen daarmee €646 (Tabel 3).

Het Zorginstituut gaat uit van een therapietrouw van 100%.

Tabel 3: Kosten per persoon met VMS bij behandeling met fezolinetant

	fezolinetant
Dagelijkse dosering	45 mg (1 tablet)
Inkoopkosten (A.I.P.) per verpakking van 28 stuks	€ 49,58
Prijs per stuk (per dag)	€ 1,77
Totale kosten per jaar	€ 646

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal vrouwen, dat zich bij de huisarts meldt met overgangsklachten, groeit jaarlijks met ongeveer 15%.

- Van deze vrouwen ervaart 80% matige tot ernstige VMS.
- Van deze vrouwen krijgt 61% een medicamenteuze behandeling.
- 7,5% van de vrouwen heeft een contra-indicatie voor HST, dit percentage wordt in de hoofdanalyse gebruikt voor de inschatting van de groep 'HST ongeschikt'.
- De marktpenetratie is 17%, 25% en 34% in jaar 1 tot en met 3.
- De therapietrouw van fezolinetant is 100%.
- Van de vrouwen met VMS, die starten met fezolinetant, staken 14% de behandeling na een half jaar.
- In een hoog scenario wordt niet uitgegaan van 7,5% vrouwen voor wie HST ongeschikt is, maar van 20% van de vrouwen die de behandeling met fezolinetant zouden kunnen starten.
- Er wordt geen rekening gehouden met de inzet van elinzanetant omdat dit middel in Nederland nog niet vergoed wordt.

3 Budgetimpact

In tabel 4 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer fezolinetant aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij behandeling van matige tot ernstige VMS die geassocieerd zijn met de menopauze.

Er zijn een hoofdanalyse en een scenarioanalyse uitgerekend. In de hoofdanalyse wordt uitgegaan van de schatting van de beroepsgroep voor wat betreft het aantal vrouwen met een contra-indicatie voor HST (7,5%). In de scenarioanalyse is dit percentage opgehoogd naar 20%. Dit scenario geeft een indicatie van de mogelijke kosten wanneer fezolinetant toch breder ingezet zou gaan worden – bijvoorbeeld niet alleen bij vrouwen voor wie HST ongeschikt is.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van fezolinetant bedraagt in de hoofdanalyse € 321.071 in jaar 1, € 1.095.411 in jaar 2 en € 2.336.140 in jaar 3. In de scenarioanalyse betreft dit € 856.188 in jaar 1, € 2.920.881 in jaar 2 en € 6.228.629 in jaar 3. Omdat substitutie niet aan de orde is, is de budgetimpact gelijk aan het macrokostenbeslag.

Tabel 4: Budgetimpact van fezolinetant

Hoofdanalyse					
	startende vrouwen		continuerende vrouwen		Totale kosten
	aantal	kosten p.p.p.j.	aantal	kosten p.p.p.j.	
jaar 1	994	€ 323		€ 646	€ 321.071
jaar 2	1681	€ 323	855	€ 646	€ 1.095.411
jaar 3	2630	€ 323	2301	€ 646	€ 2.336.140

Scenarioanalyse					
	startende vrouwen		continuerende vrouwen		Totale kosten
	aantal	kosten p.p.p.j.	aantal	kosten p.p.p.j.	
jaar 1	2651	€ 323		€ 646	€ 856.188
jaar 2	4484	€ 323	2280	€ 646	€ 2.920.881
jaar 3	7013	€ 323	6135	€ 646	€ 6.228.629

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er 4.931 vrouwen gebruik gaan maken van fezolinetant in het derde jaar na marktintroductie. Het betreft dan 2.630 vrouwen die de behandeling in dat jaar startten en 2.301 vrouwen die de behandeling in dat jaar continueren. De kosten voor een heel jaar behandelen bedragen €646 per persoon. De totale kosten komen in het derde jaar op €2,3 miljoen. Er vindt geen substitutie plaats.

In een hoog scenario wordt uitgegaan van een hoger aantal vrouwen dat in het derde jaar behandeld zal worden met fezolinetant: 13.148 in het derde jaar na marktintroductie. De totale kosten (en in dit geval ook de budgetimpact) hiervoor bedragen €6,2 miljoen.

Er is veel onzekerheid over het aantal vrouwen dat zal starten met fezolinetant. In de analyse worden diverse aannames gedaan om tot een schatting van het aantal vrouwen te komen dat gebruik zal maken van fezolinetant. Het gaat daarbij bijvoorbeeld om het aantal vrouwen voor wie HST ongeschikt is en de marktpenetratie van fezolinetant.

Tot slot merkt het Zorginstituut nog op dat elinzanetant, een geneesmiddel met een vergelijkbaar indicatiegebied, recent bij de EMA goedgekeurd is. Dit middel zal in de toekomst naar verwachting gaan concurreren met fezolinetant.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 19 januari 2026.

5 Referenties

1. EMA. Veoza: EPAR - Public assessment report. 2023. Via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veoza#assessment-history>.
2. De vuurvrouw. Kennisbank De overgang. (2025). Via https://vuurvrouw.nu/kennis/kennisbank_deovergang/default.aspx.
3. NVOG-Richtlijn Management rondom de Menopauze. 2018. Via <https://www.nvog.nl>.
4. NHG. NHG standaard: De overgang (M73). 2024. Via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/de-overgang>.
5. Bes J, Hek, K., Knottnerus, B., Teunissen, D., Heins, M. Overgangsklachten bij de huisarts: meer consulten, meer hormonen. Huisarts en Wetenschap 2025; 68 via
6. Zorginstituut Nederland Elinzanetant. . 2025, Via <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/elinzanetant-stofwisseling-en-endocrinologie-stofwisselingsziekten/versie3>.
7. VWS (2024). Praten over de overgang. Retrieved 11-10-2024, Via <https://magazines.rijksoverheid.nl/vws/vwsdia/2024/01/interview-overgang-op-de-werkvloer>.
8. NRC. Nieuw medicijn zonder hormonen moet opvliegers verhelpen. 2023:
9. TNO (2022). De overgang: klachten en invloed op het werk. Retrieved 11-10-2024, Via <https://monitorarbeid.tno.nl/wp-content/uploads/sites/16/2023/10/22-12626-factsheet-OvergangWerk-10g.pdf>.
10. NIVEL. Kennisvraag: Komt een vrouw bij de huisarts. Vrouwspecifieke aandoeningen in de huisartsenpraktijk. 2024. Via
11. CBG (2025). DHPC Veoza. Retrieved 21-01-2025.
12. Schaudig K, Wang X, Bouchard C, 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; 387: e079525. via 10.1136/bmj-2024-079525.