

Roger Lehmann, Harald Seeger, Daniel Ackermann, Stefan Bilz,
Romeo Providoli, Grégoire Wuerzner, Anne Zanchi

Rapport d'experts suisses relatif à l'utilisation de la finérénone chez les patients avec une insuffi- sance rénale chronique et un diabète de type 2

Table des matières

Préface	5
Consensus du groupe d'experts	5
Résumé	6
Partie I: Contexte clinique	10
Partie II: Utilisation de la finérénone dans la pratique clinique	18
Annexe I: Mécanisme d'action de la finérénone	26
Annexe II: Méta-analyse de phase III de FIDELITY	27
Références	35

Clause de non-responsabilité

Les opinions exprimées dans cet article reflètent le consensus des auteurs étayé par les lignes directrices pertinentes, l'information professionnelle de la finérénone autorisée par Swissmedic et la littérature disponible. Le premier congrès du groupe d'experts a été soutenu par un financement non subordonné de la société Bayer (Suisse) SA, Zurich. Le sponsor n'a pas eu d'influence sur le contenu du manuscrit.

Rédaction médicale: Wels – Omnino Medico, CH-6343 Rotkreuz



Mentions légales

Maison d'édition et rédaction: EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG,

Farnsburgerstrasse 8, 4132 MuttENZ

© 2023 by EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG, MuttENZ

Mise en page: bido-graphic GmbH, MuttENZ

Impression: Ast & Fischer AG, Wabern

Printed in Switzerland

Rapport d'experts suisses relatif à l'utilisation de la finérénone chez les patients avec une insuffisance rénale chronique et un diabète de type 2

Roger Lehmann ^a, Harald Seeger ^b, Daniel Ackermann ^c, Stefan Bilz ^d, Romeo Providoli ^e, Grégoire Wuerzner ^f, Anne Zanchi ^{fg}

^a Service d'endocrinologie, de diabétologie et d'alimentation clinique, hôpital universitaire de Zurich,

^b Service de néphrologie, hôpital universitaire de Zurich,

^c Service universitaire de néphrologie et de l'hypertension, hôpital universitaire de Berne,

^d Service d'endocrinologie, de diabétologie, d'ostéologie et des maladies métaboliques, hôpital cantonal de Saint-Gall,

^e Cabinet FMH médecine interne, Sierre,

^f Service de néphrologie et d'hypertension et

^g Service d'endocrinologie, du diabète et du métabolisme, hôpital universitaire de Lausanne et université de Lausanne (CHUV)

Abréviations

ARA	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine
CI	Contre-indication
CV	Cardiovasculaire
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé
DKD	Diabetic kidney disease (Maladie rénale diabétique)
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
EC	Consensus des experts
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
FE	Fraction d'éjection
IC	Insuffisance cardiaque
IECA	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IM	Infarctus du myocarde
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRT	Insuffisance rénale terminale
MACE	Événements cardiovasculaires indésirables majeurs
MCV	Maladies cardiovasculaires
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (dictionnaire de terminologie médicale pour les activités dans le cadre de l'autorisation des médicaments)
NNH	Number needed to harm (Nombre nécessaire pour nuire)
NNT	Number needed to treat (Nombre de sujets à traiter)
OD	Une fois par jour
PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
QVLS	Qualité de vie liée à la santé
RACU	Rapport albumine/créatinine dans les urines
RRA	Réduction du risque absolu
RRR	Réduction du risque relatif
SRA	Système rénine-angiotensine
95 % CI	Intervalle de confiance à 95 %

Correspondance

Prof. Dr méd. Roger Lehmann

Chef de clinique, service d'endocrinologie, de diabétologie et d'alimentation clinique, hôpital universitaire de Zurich

Rämistrasse 100, 8091 Zurich, tél.: +41 44 255 36 20, e-mail: roger.lehmann@usz.ch

PD Dr méd. Harald Seeger

Chef de clinique, service de néphrologie, hôpital universitaire de Zurich

Rämistrasse 100, 8091 Zurich, tél.: +41 44 255 36 20, e-mail: harald.seeger@usz.ch

Conflit d'intérêts

Daniel Ackermann:

- DA a tenu des conférences pour CSL Behring et a été membre d'un organe consultatif pour Bayer.

Stefan Bilz:

- SB a tenu des conférences et/ou a été membre d'organes consultatifs pour Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daichii-Sankyo, Sanofi, Novo Nordisk, Novartis.

Roger Lehmann:

- RL a tenu des conférences et a été membre d'organes consultatifs pour Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Daichii Sankyo, Mundipharma, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi, Medtronic.

Harald Seeger:

- HS a tenu des conférences et a été membre d'organes consultatifs pour Bayer, Amgen, AstraZeneca, Mundipharma, Astellas.

Romeo Providoli:

- RP a été membre d'organes consultatifs pour Bayer, Amgen, Astra Zeneca, UCB, Boehringer Ingelheim.

Grégoire Wuerzner:

- GW a été consultant auprès de la société Aktia SA. Il a été membre d'organes consultatifs et a tenu des conférences pour Servier SA, Medtronic, Astra-Zeneca et Boehringer Ingelheim.

Anne Zanchi-Delacrétaz:

- AZ a été membre d'organes consultatifs pour NovoNordisk, Bayer, Astra Zeneca, Mundipharma et Boehringer Ingelheim.

Préface

Au cours des dernières années, le traitement du diabète de type 2 (DT2) a connu d'énormes progrès. Ceux-ci sont en partie dus au développement récent de médicaments dont il est prouvé qu'ils réduisent la mortalité globale et les événements CV (1), ils baissent le taux d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC) (2, 3) et ralentissent la progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC) (4, 5). L'autorisation récente de traitement par la finérénone (Kerendia®), un antagoniste sélectif non stéroïdien des récepteurs minéralocorticoïdes, constitue une étape supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique pour les patients avec un DT2 et une IRC (6). Dans un vaste programme de développement clinique pour ce groupe de patients, la finérénone a ralenti la progression de l'IRC avec une réduction des événements cardiovasculaires (7, 8).

L'objectif de ce rapport d'experts est d'expliquer les raisons de l'utilisation de ce nouveau concept thérapeutique et de fournir des instructions pour une utilisation correcte et responsable de la finérénone dans la pratique quotidienne. En outre, ce rapport peut constituer une ressource précieuse pour les médecins qui accompagnent des patients avec un DT2, dans la mesure où il complète les recommandations existantes et l'information professionnelle approuvée par Swissmedic.

Consensus du groupe d'experts

Pour dépister de manière précoce l'IRC et identifier les patients qui pourraient profiter d'un traitement par finérénone, il est primordial de mesurer le rapport albumine sur créatinine urinaire (RACU) et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) au moins 1× par an chez tous les patients avec un DT2.

Sur la base des données du programme de développement clinique de la finérénone, ce médicament, lorsqu'il est associé à un blocage optimal du système rénine-angiotensine avec ou sans un inhibiteur de SGLT2, constitue une option thérapeutique efficace pour la protection du système cardiovasculaire et des reins chez les patients avec un DT2 et une IRC accompagnée d'albuminurie légère à sévère.

Résumé

- Les patients avec un **DT2** ont un risque élevé d'IRC malgré un traitement conforme aux recommandations (5, 9–12).
- Par rapport à un DT2 seul, l'association d'une **IRC** augmente considérablement la mortalité CV (13).
- Le risque CV augmente avec la progression de l'IRC et de l'**albuminurie** (14).
- Un nouveau paradigme thérapeutique a été introduit: **un ARM non stéroïdien (finérénone)** associé à un **blocage du SRA** optimal avec ou sans **inhibiteur du SGLT2** (15–17).
- Bénéfice clinique de ce nouveau concept thérapeutique (18¹).
 - La finérénone a réduit significativement de 23 % les événements rénaux (HR = 0.77; CI 95 % 0.67–0.88; $p = 0.0002$), voir Figure 11.
 - En ayant un mécanisme de blocage optimal du SRA, la finérénone a réduit significativement de 14 % les événements CV (HR = 0.86; CI 95 % 0.78–0.95; $p = 0.0018$), voir Figure 12.
- Ces résultats ouvrent une nouvelle option thérapeutique pour ralentir la progression de l'atteinte rénale et réduire les événements CV. Il convient d'identifier les personnes à risque:
 - L'IRC étant asymptomatique dans la plupart des cas, un dépistage régulier est fortement recommandé (19).
 - Il est nécessaire de mesurer l'albuminurie (RACU) et le DFGe pour identifier une IRC.
 - Ceci doit être effectué lors du diagnostic initial de DT2, puis au moins une fois par an chez chaque patient atteint de DT2.
- Un traitement par finérénone doit être envisagé chez les personnes avec un DT2 dans les cas suivants (18, EC):
 - Patients avec un DT2, un DFGe $\geq 25 - \leq 89$ ml/min/1.73 m² et un RACU ≥ 3 mg/mmol (30 mg/g)ou
 - Patients avec un DT2, un DFGe ≥ 90 ml/min/1.73 m² et un RACU ≥ 30 mg/mmol (ou 300 mg/g).
- Un traitement par la finérénone **ne doit pas** être instauré chez les patients suivants:
 - Kaliémie > 4.8 mmol/l (6, EC).
 - Lorsque le K⁺ $> 4.8 - 5.0$ mmol/l, il peut être envisagé d'instaurer le traitement à condition de surveiller le potassium pendant 4 semaines (6).
 - DFGe < 25 ml/min/1.73 m² (6).
 - Insuffisance cardiaque symptomatique avec FE réduite (6, EC).
 - Traitement par un autre ARM (spironolactone, éplérénone) (6).
 - Patients avec une maladie d'Addison. (Contre-indication) (KI, 6).
 - En cas de traitement concomitant par de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. itraconazole, kétoconazole, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, clarithromycine, téli-thromycine et néfazodone) (KI, 6).
 - Hypersensibilités à l'un des composants (KI, 6).

1 Méta-analyse prédéfinie des deux études de phase III FIDELIO-DKD (7) et FIGARO-DKD (8).

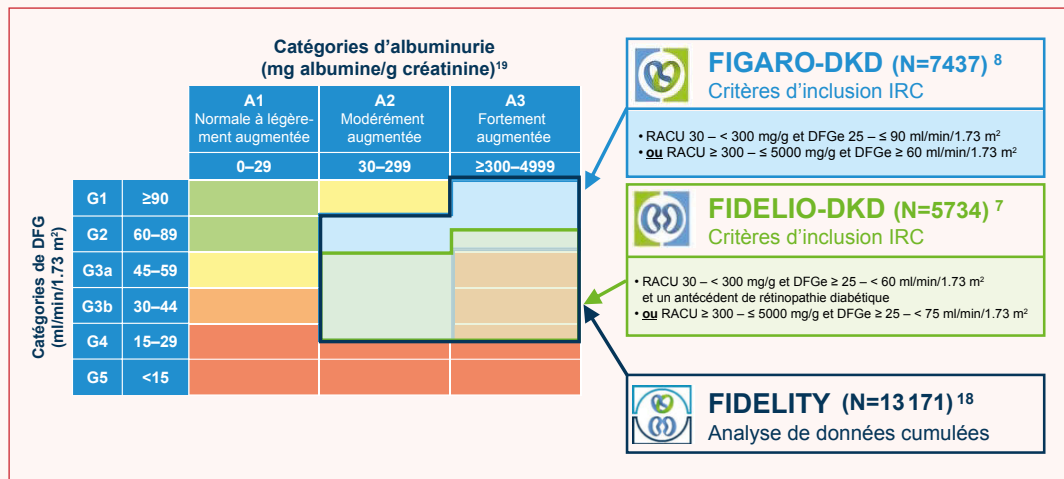


Figure 1: Critères d'inclusion combinés des deux études de phase III FIGARO-DKD (8) et FIDELIO-DKD (7) ainsi que le nombre de patients de l'analyse de données groupées FIDELITY (18).

- Comment administrer la finirénone (6)?
 - Une fois par jour par voie orale.
 - La prise de finirénone avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse est à éviter.
 - Chez les patients qui ne sont pas en mesure d'avaler des comprimés entiers, les comprimés peuvent être écrasés et mélangés à de l'eau ou à un aliment mou (p. ex. compote de pommes) juste avant la prise.
 - En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise aussitôt que possible, mais uniquement le jour même.
 - Une dose oubliée ne doit pas être compensée par la prise d'une double dose le même jour.

- Comment instaurer un traitement par finirénone (6)?
 - La finirénone doit être utilisée en complément du traitement standard. (Remarque: y compris les inhibiteurs du SRA; le lien avec les inhibiteurs du SGLT2 est actuellement à l'étude, la diminution du risque d'hyperkaliémie avec les inhibiteurs du SGLT2 pourrait atténuer ce même risque avec la finirénone).
 - Pas d'ajustement nécessaire de la dose pour les autres médicaments qui sont normalement utilisés en vertu des recommandations relatives au DT2.

- Le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est mesuré afin de déterminer la dose initiale. La dose initiale de finérénone est la suivante:
 - 20 mg une fois par jour si le DFGe est ≥ 60 ml/min/1.73 m².
 - 10 mg une fois par jour si le DFGe est ≥ 25 < 60 ml/min/1.73 m².
- Lorsque le traitement concomitant contient un inhibiteur modéré du CYP3A4, la dose initiale doit être de 10 mg une fois par jour. La posologie est ensuite déterminée en fonction du taux de potassium sérique (voir Tableau 1).
- Comment se présente le traitement de suivi par finérénone (6)?
 - Quatre semaines après le début du traitement, la reprise ou l'augmentation de la dose, le potassium sérique et le DFGe doivent être à nouveau mesurés.
 - Voir Tableau 1 pour la détermination de la poursuite du traitement par finérénone et l'ajustement de la dose.
 - Par la suite, le dosage du potassium sérique doit être répété à intervalles réguliers et selon les besoins, en fonction des caractéristiques du patient et des taux de potassium sérique observés.

Tableau 1: Poursuite du traitement par la finérénone et ajustement de la dose: 4 semaines après le début du traitement, la reprise ou l'augmentation de la dose (6).

Taux sérique de potassium (mmol/l)	Posologie de Kerendia (à partir de la semaine 5)
≤ 4.8	Maintenir la posologie de 20 mg une fois par jour. Chez les patients traités à une posologie de 10 mg une fois par jour, augmenter la posologie à 20 mg une fois par jour si le DFGe n'a pas diminué de >30% par rapport à la mesure précédente.
> 4.8–5.5	Maintenir la posologie.
> 5.5	Interrompre la prise de Kerendia. Reprendre le traitement à une posologie de 10 mg une fois par jour lorsque le potassium sérique est ≤ 5.0 mmol/l.

- Comment **contrôler la kaliémie** pendant le traitement par finérénone?
 - Le potassium sérique et le DFGe doivent à nouveau être mesurés chez tous les patients quatre semaines après le début, la reprise ou l'augmentation du traitement par finérénone (6). Par la suite, le dosage du potassium sérique doit être répété à intervalles réguliers et selon les besoins, en fonction des caractéristiques du patient et des taux de potassium sérique observés (EC).
 - Certains patients présentent un risque accru de développer une **hyperkaliémie**. Les facteurs de risque comprennent un DFGe diminué, un taux de potassium sérique élevé, des antécédents d'hyperkaliémie ou la prise d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique. Chez ces patients, il convient d'envisager des contrôles plus fréquents (EC).

-
- La finérénone ne doit pas être administrée lorsque le taux de potassium sérique est > 5.5 mmol/l. Il convient de respecter les recommandations locales relatives au traitement de l'hyperkaliémie (EC). La finérénone peut être reprise à une posologie de 10 mg une fois par jour lorsque le potassium sérique est ≤ 5.0 mmol/l (6).
 - Il faut envisager de réévaluer plus tôt les patients présentant une hyperkaliémie ou un risque élevé d'hyperkaliémie (EC).
 - La suite du traitement de l'hyperkaliémie, p. ex. l'utilisation d'hypokaliémiants, doit tenir compte des recommandations locales (EC).

Partie I: Contexte clinique

Le diabète constitue la cause principale de la morbidité due à l'IRC

L'étude Global Burden of Disease estime qu'en 2107, on comptait presque 700 millions de cas d'IRC dans le monde. La prévalence de l'IRC a été estimée à 9.1 % de la population mondiale (20).

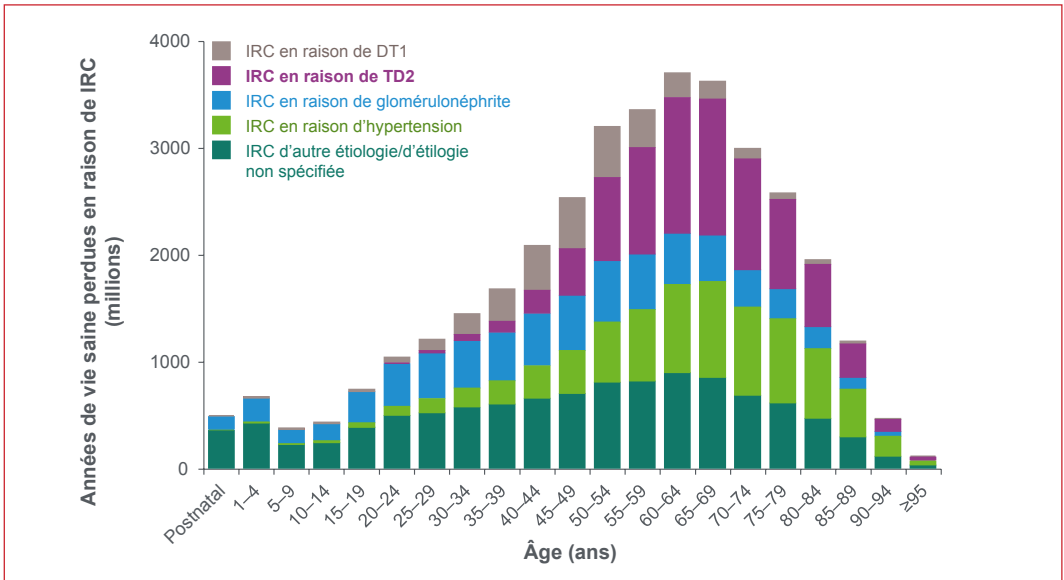


Figure 2: À l'échelle mondiale, le diabète est la cause principale de la morbidité due à l'IRC. En 2017, 23% des années potentielles de vie perdues en raison d'une IRC étaient liés au DT2. Figure adaptée d'après GBD (Chronic Kidney Disease Collaboration) 2020 (20).

Par rapport au diabète de type 2 seul, l'association d'une IRC et d'un DT2 augmente la mortalité CV

Chez les patients atteints de DT2 et une IRC en même temps, l'incidence cumulée standardisée sur 10 ans de décès CV est environ 6 fois plus élevée que chez les patients sans DT2 ni IRC. Le risque chez les patients avec les deux affections est environ 2 à 3 fois plus élevé que chez les patients avec IRC seule ou DT2 seul (Figure 3) (13).

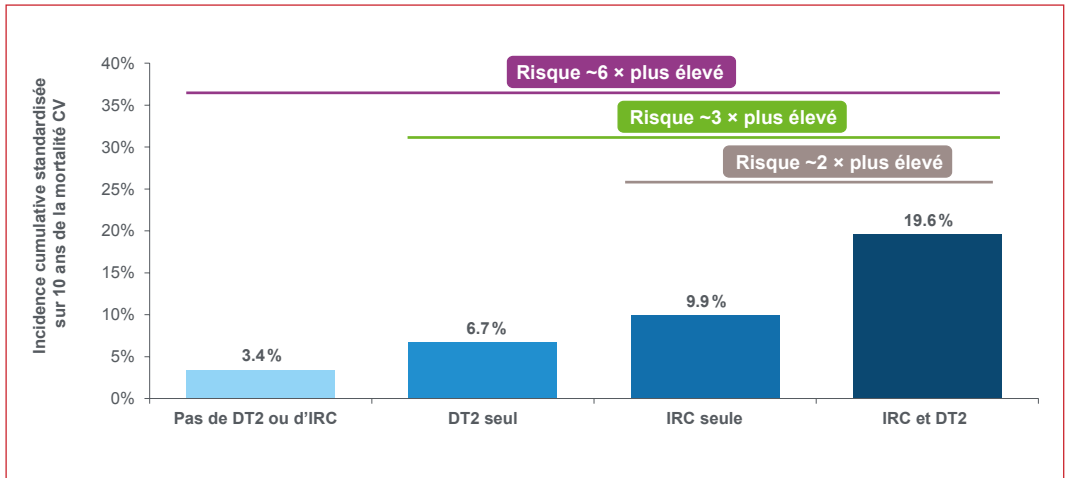


Figure 3: Incidence cumulée standardisée sur 10 ans de la mortalité CV selon le statut DT2 et IRC. Figure adaptée d'après Afkarian M, et al. 2013 (13).

Pathophysiologie de l'IRC chez les patients avec un DT2

Les patients avec un DT1 développent en premier lieu une glomérulopathie diabétique classique, alors que les patients avec un DT2 – en particulier en l'absence d'albuminurie – peuvent présenter différentes pathologies rénales (EC).

Il est apparu que le diabète est associé à plusieurs formes d'affections rénales, dont des lésions glomérulaires non classiques et des affections tubulo-interstitielles. Concernant la néphropathie diabétique, il s'agit d'un diagnostic clinique reposant sur la présence d'une albuminurie, d'une diminution du DFGe ou de ces deux caractéristiques en cas de diabète. La néphropathie diabétique n'est pas associée à un phénotype pathologique spécifique (EC).

Dans le cas de la glomérulopathie diabétique classique, l'épaississement de la membrane basale glomérulaire constitue une caractéristique typique. D'autres altérations glomérulaires diabétiques typiques sont l'expansion mésangiale qui peut être diffuse ou nodulaire (souvent appelée syndrome de Kimmelstiel-Wilson), les lésions podocytaires et la sclérose glomérulaire. L'expansion mésangiale et la glomérulosclérose ne se développent pas toujours simultanément, ce qui indique éventuellement une pathogenèse sous-jacente différente (21). La hyalinose artériolaire et l'artériosclérose de plus gros vaisseaux sont fréquentes, ce qu'il faut probablement attribuer à l'effet combiné de l'hyperglycémie et de l'hypertension artérielle. Comme déjà évoqué, les anomalies pathologiques sont plus hétérogènes dans le cas du DT2 que dans le cas du DT1, une affection vasculaire étant plutôt présente qu'une implication glomérulaire chez une grande partie des patients (22).

On pense que la progression de l'IRC est favorisée par des facteurs métaboliques, p. ex. un mauvais équilibre glycémique, par des facteurs hémodynamiques, y compris une pression artérielle élevée et/ou une pression intraglomérulaire, ainsi que par des facteurs inflammatoires et fibrotiques (9, 15, 23).

Le dérèglement de ces processus dans les reins entraîne des altérations physiopathologiques préjudiciables qui sont associées à l'IRC, entre autres la fibrose tubulo-interstielle, l'artériosclérose et la hyalinose des vaisseaux sanguins rénaux (15). Ces altérations structurelles dans les reins provoquent in fine la progression de l'IRC (9, 12, 23).

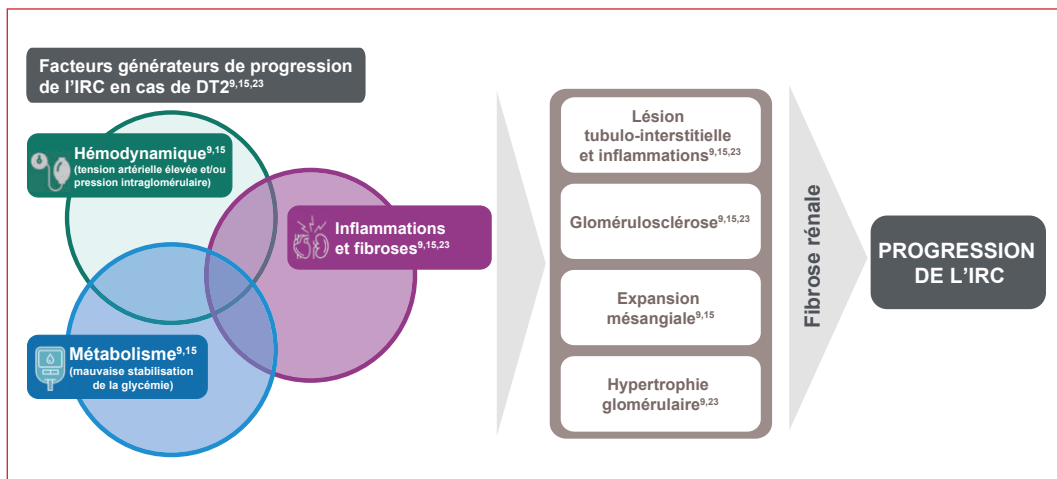


Figure 4 : La progression de l'IRC en cas de DT2 est favorisée par les effets combinés des facteurs métaboliques, hémodynamiques, inflammatoires et fibrotiques. Figure adaptée d'après 9, 15 et 23.

Hyperactivation du récepteur minéralocorticoïde → Moteur de l'insuffisance rénale chronique en raison d'une inflammation et d'une fibrose

Le récepteur minéralocorticoïde (RM) est un facteur de transcription ligand-dépendant qui pénètre dans le noyau cellulaire à partir du cytoplasme, lie des éléments de réponse aux hormones sous forme dimérique et se lie à des corégulateurs qui permettent la transcription ou la suppression de gènes cibles du récepteur minéralocorticoïde. Dans des conditions physiologiques, le récepteur minéralocorticoïde sert en premier lieu de régulateur homéostatique dans différents processus biologiques – en fonction du type de cellule dans lequel il est exprimé (24). Dans les cellules épithéliales, comme celles du néphron distal, le récepteur minéralocorticoïde est impliqué dans l'homéostasie électrolytique et volumique (24–26).

En présence d'une élévation locale ou systémique du taux d'aldostérone, on connaît raisonnablement l'effet des antagonistes des RM (ARM). Cependant, comme une néphropathie diabétique est souvent aggravée par un état caractérisé par un faible taux de rénine et d'aldostérone, les bénéfices observés sont moins compréhensibles (27). Néanmoins, les ARM tels que la spironolactone (28–30), l'éplérénone (31, 32) et particulièrement la finérénone (avec les plus importants ECR réalisés à ce jour chez l'homme, 18) sont utiles dans le traitement de la néphropathie diabétique et ont démontré qu'ils peuvent réduire l'albuminurie et ralentir la progression de la maladie.

Dans des conditions pathologiques (y compris affections rénales et cardiaques, stress oxydatif, charge saline et hyperglycémie (24, 34–36)), une activation potentialisée du RM – appelée hyperactivation du

RM – a pour conséquence de basculer le RM d'un rôle de régulateur homéostatique à celui de médiateur physiopathologique, ce qui favorise le stress oxydatif, l'inflammation et la fibrose (24, 26, 34, 36, 37).

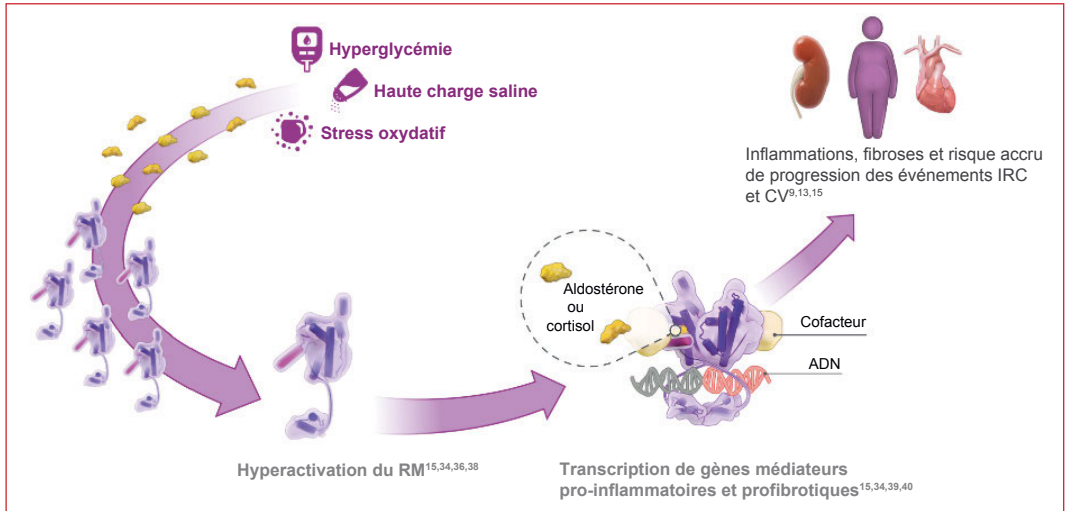


Figure 5: Le RM est impliqué dans la régulation de l'inflammation et de la fibrose ainsi que dans l'homéostasie hydroélectrolytique par une expression différentielle des gènes. Dans des conditions liées à la maladie ou pathologiques, une activation accrue du RM, appelée hyperactivation du RM, a pour conséquence de basculer le RM d'un rôle de régulateur homéostatique à celui de médiateur physiopathologique. Figure adaptée d'après 9, 13, 15, 34, 36, 38–40.

En présence d'affections rénales et cardiovasculaires, différents mécanismes induisent une hyperactivation de la voie de signalisation du RM (34, 36).

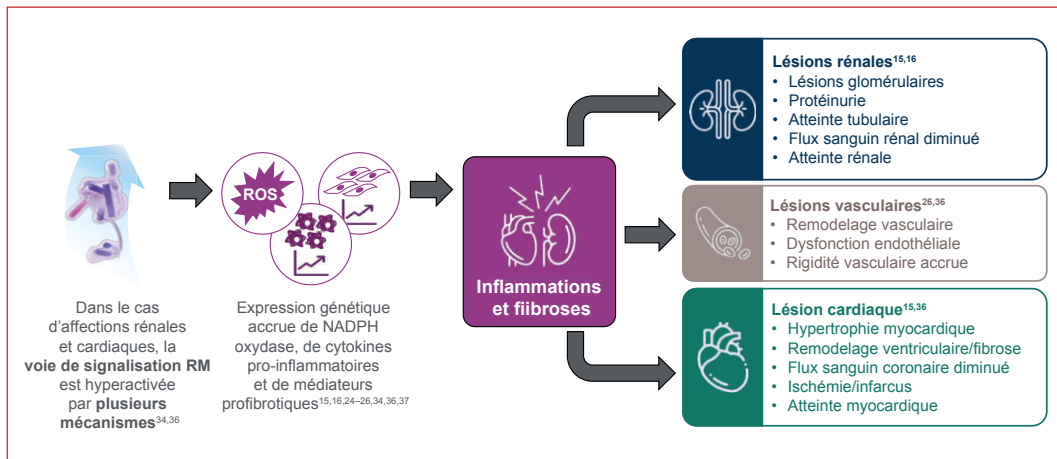


Figure 6: Une hyperactivation du RM entraîne des lésions rénales et cardiovasculaires, surtout par l'inflammation et la fibrose. Figure adaptée d'après 15, 16, 24–26, 34, 36, 37.

Malgré la disponibilité de thérapies telles que les inhibiteurs sélectifs de l'ECA, les bloqueurs du SRA et les inhibiteurs du SGLT2, les patients avec une IRC et un DT2 présentent un risque rénal et cardiovasculaire (5, 9), et on a toujours et encore besoin d'autres traitements efficaces pour réduire les facteurs inflammatoires et fibrotiques de progression de l'IRC, dont la majeure partie n'est pas traitée (9, 41). Le blocage de l'hyperactivation du RM – par exemple par la finérénone – est un objectif thérapeutique qui permettrait de ralentir la progression d'une IRC et d'améliorer les conséquences pour les reins et le système cardiovasculaire chez les patients avec une IRC et un DT2 (15, 16).

Exposé des motifs de l'utilisation de finérénone en complément du traitement de l'IRC conforme aux recommandations chez les patients avec un DT2

- L'hyperactivation du RM contribuant à l'inflammation et la fibrose, elle constitue un objectif thérapeutique potentiel pour le ralentissement de la progression d'une IRC (15, 16, 24–26, 34, 36, 37).
- Dans des modèles précliniques, la finérénone qui est un ARM sélectif non stéroïdien innovant, bloque le RM et inhibe l'inflammation et la fibrose des reins et du coeur indépendamment des changements hémodynamiques (15–17, 42).
- Chez les patients avec une IRC et un DT2 qui ont été traités par la finérénone, la diminution dose-dépendante de l'albuminurie n'était pas corrélée aux modifications de la pression artérielle systolique (PAS) mesurées, ce qui pourrait être le signe d'un effet inhibiteur supplémentaire sur l'inflammation et la fibrose (18).
- Dans le programme de développement clinique, il est avéré que la finérénone a ralenti la progression de l'IRC et a prévenu des événements CV (18).

Classification du risque d'insuffisance rénale chronique selon les recommandations KDIGO

Selon l'organisation *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO 19), l'IRC est caractérisée par la présence, pendant plus de trois mois, d'anomalies de la structure ou de la fonction rénale qui ont des répercussions sur la santé. L'IRC est classée selon la catégorie de DFG et la catégorie d'albuminurie ou le rapport albumine sur créatinine urinaire (RACU).

				Catégorie d'albuminurie		
				Description et intervalles		
Pronostic de l'IRC selon les catégories de DFG et d'albuminurie: KDIGO 2012				A1	A2	A3
				Normale à légèrement augmentée	Modérément augmentée	Fortement augmentée
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
				Catégories de DFG (ml/min/1.73 m ²) Description et intervalles	G1	Normal à élevé
G2	Diminution légère	60-89				
G3a	Diminution légère à modérée	45-59				
G3b	Diminution modérée à sévère	30-44				
G4	Diminution sévère	15-29				
G5	Défaillance rénale	< 15				

Figure 7: Classification actuelle de l'insuffisance rénale chronique (IRC) selon KDIGO. Grille de DFG et d'albuminurie reflétant le risque de progression par intensité de couleur (vert, jaune, orange, rouge) (19).

Le rôle du DFGe et du RACU dans l'évaluation du risque CV

Une méta-analyse des données de 128'505 patients avec un diabète a révélé qu'une albuminurie croissante et un DFGe en baisse sont associés à un risque accru de mortalité CV. En particulier, le risque de décès CV augmentait de façon significative en cas de taux d'albuminurie légèrement augmentés (RACU ≥ 10 mg/g); les patients atteints de diabète avec un RACU de 10–29 mg/g présentaient un risque de décès CV ~ 1.4 fois plus élevé. L'analyse par catégorie de DFGe a montré une élévation significative du risque CV lorsque les valeurs du DFGe baissaient en dessous de 75 ml/min/1.73m² (14, 43).

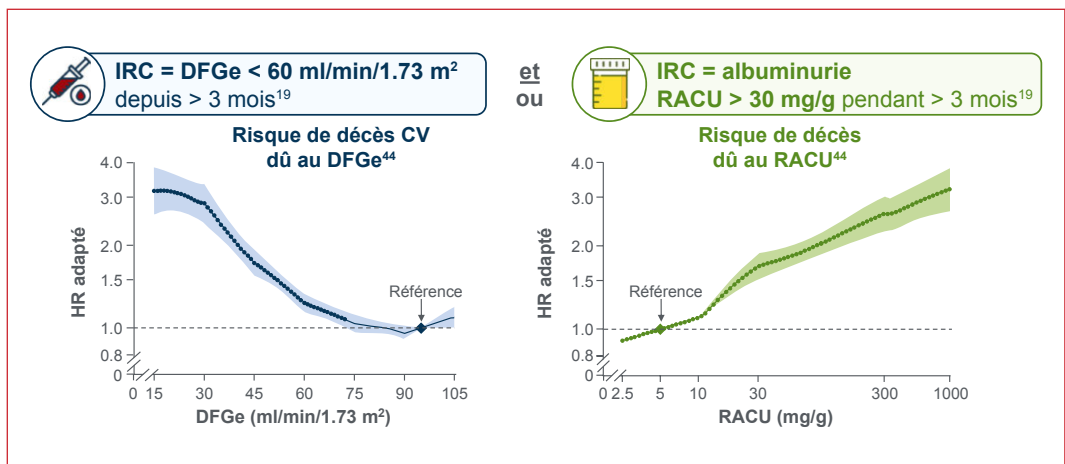


Figure 8 : Le risque d'événements CV chez les patients atteints de diabète augmente en fonction de l'augmentation de l'albuminurie et de la baisse du DFGe. Figure adaptée d'après 19, 44.

Il est nécessaire de mesurer régulièrement le taux d'albumine et le DFGe pour diagnostiquer de manière précoce l'IRC et contrôler la maladie.

Le diagnostic clinique d'une IRC chez des patients avec un DT2 repose sur la présence d'une albuminurie (RACU ≥ 30 mg/g) et/ou d'une altération de la fonction (DFGe < 60 ml/min/1.73 m²) qui persiste pendant au moins 3 mois, en l'absence de signes ou symptômes d'autres causes primaires d'atteinte rénale (19, 45). Une albuminurie élevée précède souvent une baisse du DFGe en cas de DT2 avec IRC, mais cela n'est pas toujours le cas (voir Figure 9).

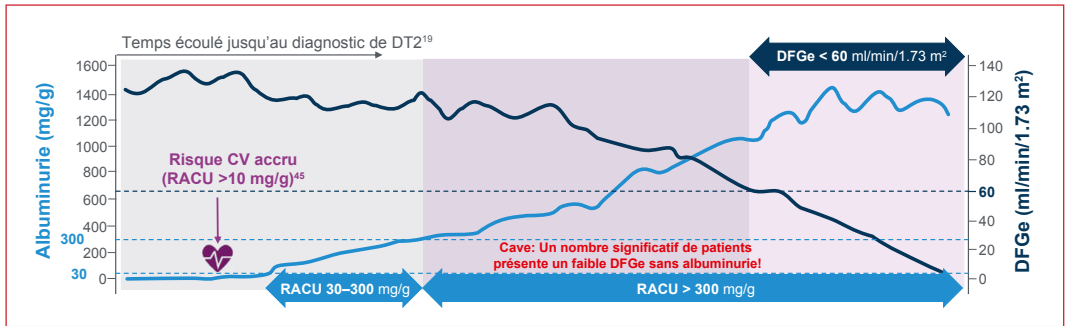


Figure 9: Dans le modèle classique d'IRC avec DT2, la survenue d'une albuminurie modérément à fortement augmentée précède une diminution du DFGe en dessous de 60 ml/min/1.73m² (soit une IRC de stade 3) (19, 45). Dans la pratique clinique actuelle, 33–67% des patients présentent cependant un DFGe < 60 ml/min/1.73 m² avant de présenter une albuminurie (9, 45–48). Figure adaptée d'après 9, 17, 19, 45–48.

Dans le modèle classique d'IRC avec DT2, la survenue d'une albuminurie modérément à fortement augmentée précède une diminution du DFGe en dessous de 60 ml/min/1.73m² (soit une IRC de stade 3) (19, 45). Dans la pratique clinique actuelle, 33–67 % des patients présentent cependant un DFGe < 60 ml/min/1.73 m² avant de présenter une albuminurie (9, 46–48).

L'organisation KDIGO recommande de mesurer le DFGe et le taux d'albumine au moins une fois par an chez les patients avec une IRC. Ladite mesure doit être effectuée plus fréquemment chez les personnes présentant un risque accru de progression de la maladie et/ou dans les cas où la mesure a une influence sur les décisions thérapeutiques (voir Figure 7 (19)).

Partie II: Utilisation de la finérénone dans la pratique clinique

Indication de la finérénone

En novembre 2021, Swissmedic a autorisé la finérénone (Kerendia®) (6):

Kerendia est indiqué pour ralentir la progression d'une néphropathie chronique chez des patients adultes atteints de diabète de type 2. Voir la rubrique «Efficacité clinique» dans l'information professionnelle de Kerendia pour les résultats d'études concernant les effets sur les événements cardiovasculaires.

L'autorisation s'appuie sur l'étude de phase III FIDELIO-DKD (7). L'étude FIGARO-DKD (8) était une seconde étude d'autorisation de phase III. L'analyse de données cumulées FIDELITY (18) est une vaste méta-analyse préspecifiée de ces deux études de phase III et est décrite en détail en annexe II.

Plus de 13 000 patients présentant un large spectre de risques ont été inclus dans le programme de développement clinique de la phase III (voir Figure 21)

Critères d'inclusion et d'exclusion essentiels

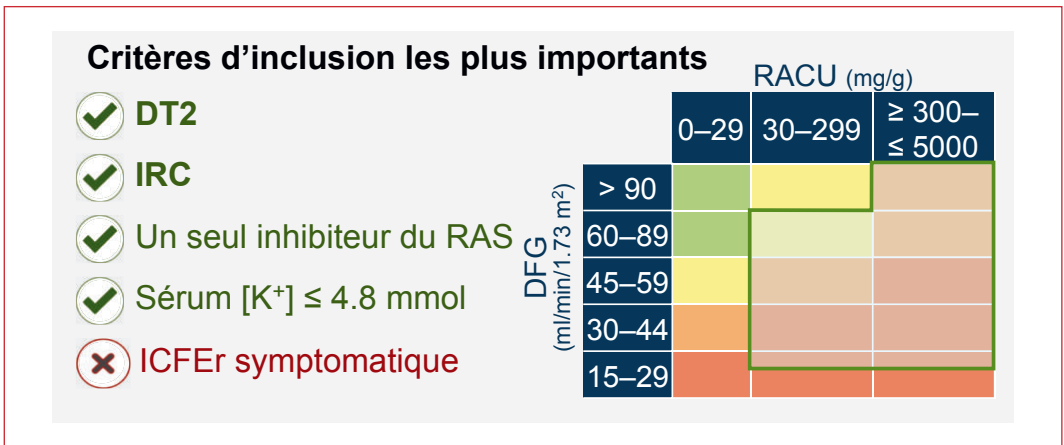


Figure 10: Critères d'inclusion et d'exclusion cliniquement pertinents des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD. Figure adaptée d'après Agarwal R, et al. 2022 (18).

La finirénone a réduit significativement de 23 % le risque d'événements rénaux.

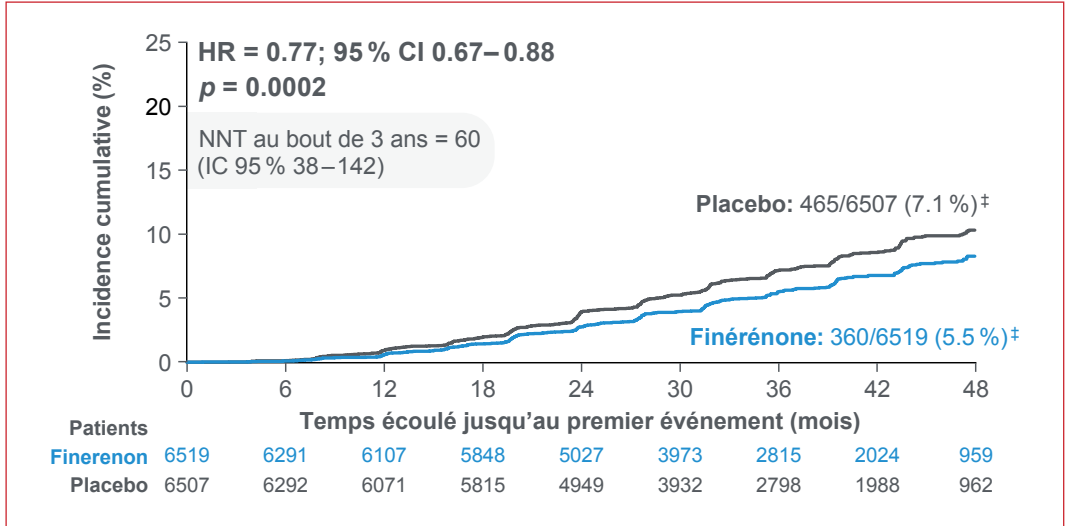


Figure 11: Critère d'évaluation rénal combiné DFGe 57 % (temps écoulé jusqu'à la défaillance rénale*, diminution permanente du DFGe de $\geq 57\%$ par rapport à la valeur initiale (correspond à un doublement de la créatinine sérique) ou au décès d'origine rénale#) de la méta-analyse FIDELITY.

*IRT ou un DFGe < 15 ml/min/1.73 m²; # Les événements ont été classés comme décès d'origine rénale dans les circonstances suivantes: (1) le patient est décédé; (2) une thérapie de substitution rénale n'a pas été instaurée alors qu'elle était cliniquement indiquée; (3) il n'existait pas d'autre cause de décès probable; ‡ incidence cumulative calculée par l'estimateur de Aalen-Johansen en utilisant les décès d'autres origines comme risque concurrent; ¶ Nombre de patients présentant un événement sur une médiane de 3.0 ans de suivi. Figure adaptée d'après Agarwal R, et al. 2022 (18).

En complément d'un blocage optimal du SRA, la finérénone a réduit significativement de 14 % le risque d'événements CV.

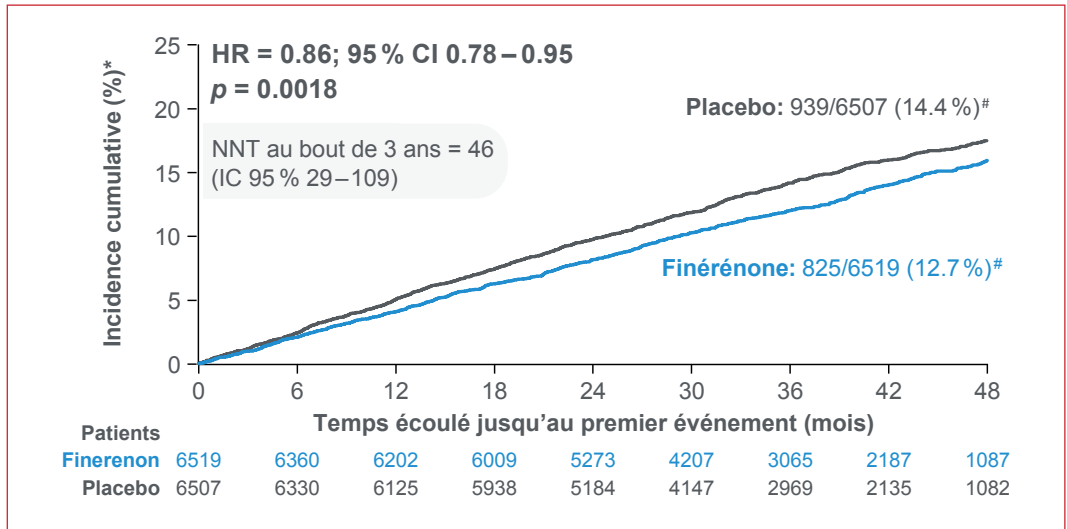


Figure 12: Critère d'évaluation CV combiné (temps écoulé jusqu'au décès, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel ou hospitalisation à cause d'une IC) de la méta-analyse FIDELITY.

*Incidence cumulative calculée par l'estimateur de Aalen-Johansen en utilisant les décès d'autres origines comme risque concurrent; # Nombre de patients présentant un événement sur une médiane de 3 ans de suivi. Figure adaptée d'après Agarwal R, et al. 2022 (18).

La finirénone a eu un effet modeste sur la pression artérielle systolique.

Le risque d'hyperkaliémie était accru, mais un arrêt permanent du traitement était rare.

Aucun effet secondaire sur la gynécomastie n'a été observé.

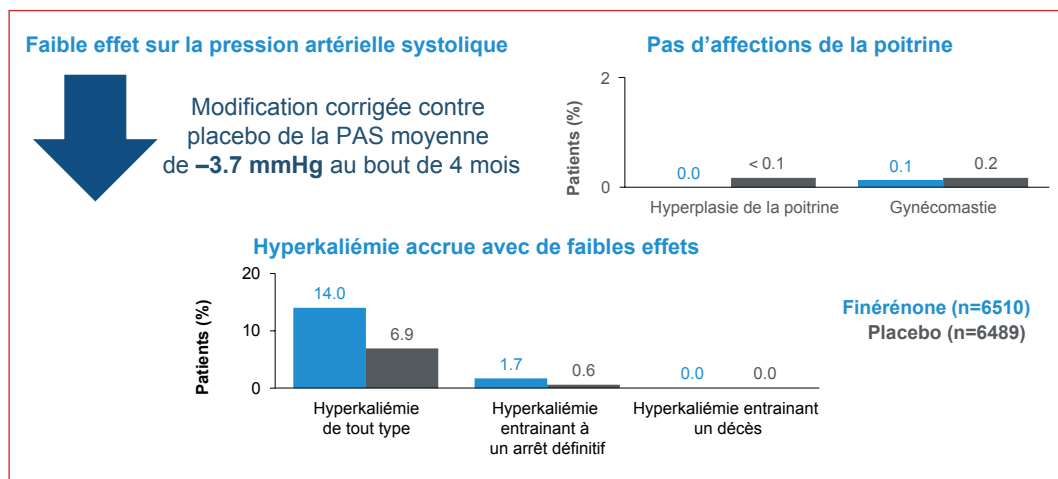


Figure 13: Résultats sur la sécurité d'emploi cliniquement pertinents issus de la méta-analyse FIDELITY. Figure adaptée d'après Agarwal R, et al. 2022 (18).

Quels sont les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement par la finirénone?

La finirénone doit être envisagée chez les personnes suivantes avec DT2 (18, EC)

- o patients avec un DT2, un DFGe $\geq 25 - \leq 89$ ml/min/1.73 m² et un RACU ≥ 3 mg/mmol (30 mg/g)
- ou
- o patients avec un DT2, un DFGe ≥ 90 ml/min/1.73 m² et un RACU ≥ 30 mg/mmol (ou 300 mg/g).

Chez quels patients le traitement par finirénone ne doit pas être initié?

Les patients présentant les caractéristiques suivantes ne doivent pas être traités par la finirénone:

- Hyperkaliémie > 4.8 mmol/l (6, EC)
 - o Lorsque $K^+ > 4.8 - 5.0$ mmol/l, il peut être envisagé d'instaurer le traitement à condition de surveiller le potassium au cours des 4 premières semaines (6).
- DFGe < 25 ml/min/1.73 m², compte tenu de l'expérience clinique limitée (6).
- Insuffisance cardiaque symptomatique avec FE réduite (6, EC).
- Traitement par un autre ARM (spironolactone, éplérénone) (6).
- Patients atteints de la maladie d'Addison (CI, 6).
- En cas de traitement concomitant par de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. itraconazole, kétoconazole, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, clarithromycine, téliithromycine et néfazodone) (CI, 6).
- Hypersensibilités à l'un des composants (CI, 6).

Pour de plus amples informations, veuillez consulter la rubrique «Mises en garde/Précautions» de l'information professionnelle autorisée par Swissmedic (6).

Comment la finirénone doit-elle être administrée (6)?

- L'administration a lieu par voie orale.
- Les comprimés peuvent être pris avec un verre d'eau, pendant ou indépendamment des repas.
- La prise de la finirénone avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse est à éviter.
- Pour les patients qui ne sont pas en mesure d'avaler des comprimés entiers, les comprimés peuvent être écrasés immédiatement avant la prise et être pris avec de l'eau ou des aliments mous (p. ex. compote de pommes).
- En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise aussitôt que possible, mais uniquement le jour même. Une dose oubliée ne doit pas être compensée par la prise d'une double dose le jour même.

Comment un thérapie par la finirénone doit-elle être instaurée (6)?

- La finirénone doit être utilisée en complément au traitement standard.²
- Il est recommandé de démarrer le traitement par finirénone lorsque le taux de potassium sérique est ≤ 4.8 mmol/l.
- Lorsque le taux de potassium sérique est > 4.8 à 5.0 mmol/l, un traitement par la finirénone peut être envisagé en fonction des caractéristiques du patient et du taux de potassium sérique, auquel cas une surveillance supplémentaire du potassium sérique doit être effectuée durant les 4 premières semaines.
- Lorsque le taux de potassium sérique est > 5.0 mmol/l, un traitement par la finirénone n'est pas recommandé.
- Le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doit être mesuré afin de déterminer la dose initiale. La dose initiale de finirénone est la suivante:
 - 20 mg une fois par jour si le DFGe est ≥ 60 ml/min/1.73m²
 - 10 mg une fois par jour si le DFGe est ≥ 25 à < 60 ml/min/1.73m²
- En raison de l'expérience clinique limitée, il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par la finirénone chez les patients avec un DFGe < 25 ml/min/1.73 m².
- Lorsque la médication adjuvante contient un inhibiteur modéré du CYP3A4, la dose initiale est de 10 mg une fois par jour. Posologie suivante en fonction du taux de potassium sérique (voir Tableau 1).

Comment se présente le suivi de la finirénone (6)?

- Quatre semaines après le début, la reprise ou l'augmentation de la dose de finirénone, le potassium sérique et le DFGe doivent être à nouveau mesurés.
- Voir Tableau 1 pour déterminer comment poursuivre et ajuster la dose de finirénone.
- Par la suite, le dosage du potassium sérique doit être répété à intervalles réguliers et selon les besoins, en fonction des caractéristiques du patient et des taux de potassium sérique observés.

² Y compris blocage du SRA; le lien avec les inhibiteurs du SGLT2 est actuellement examiné, la diminution du risque d'hyperkaliémie avec les inhibiteurs du SGLT2 pourrait atténuer le risque en question avec la finirénone (EC).

Tableau 2: Poursuite du traitement par la finérénone et ajustement de la dose:
4 semaines après le début du traitement, la reprise ou l'augmentation de la dose.

Taux de potassium sérique (mmol/l)	Posologie de Kerendia (à partir de la semaine 5)
≤4.8	Maintenir la posologie de 20 mg une fois par jour. Chez les patients traités à une posologie de 10 mg une fois par jour, augmenter la posologie à 20 mg une fois par jour si le DFGe n'a pas diminué de >30 % par rapport à la mesure précédente.
>4.8 – 5.5	Maintenir la posologie.
>5.5	Interrompre la prise de Kerendia. Reprendre le traitement à une posologie de 10 mg une fois par jour lorsque le potassium sérique est ≤5.0 mmol/l.

Comment se présente la gestion de la kaliémie pendant le traitement par finérénone?

- Certains patients ont un risque accru de développer une hyperkaliémie. Les facteurs de risque comprennent un DFGe faible, un taux de potassium sérique élevé et des antécédents d'hyperkaliémie. Chez ces patients, il convient d'envisager des contrôles plus fréquents (EC).
- Il n'est pas recommandé de démarrer un traitement par finérénone lorsque le taux de potassium sérique est > 4.8 mmol/l (EC). Lorsque le taux de potassium sérique est > 4.8 et 5.0 mmol/l, un traitement par finérénone peut être envisagé en fonction de la clinique du patient et des taux de potassium sérique, auquel cas une surveillance supplémentaire du potassium sérique doit être effectuée durant les 4 premières semaines (6).
- L'administration de finérénone doit être interrompue chez les patients traités lorsque le taux de potassium sérique est > 5.5 mmol/l. Il convient de respecter les recommandations locales relatives au traitement de l'hyperkaliémie (EC). Le traitement par finérénone peut être repris à une posologie de 10 mg une fois par jour lorsque le potassium sérique est ≤ 5.0 mmol/l (6).
- Il faut envisager de réévaluer plus tôt les patients présentant un risque élevé de développer une hyperkaliémie (EC).
- Chez tous les patients, le potassium sérique et le DFGe doivent à nouveau être mesurés quatre semaines après le démarrage du traitement, la reprise ou l'augmentation de la dose de finérénone. Par la suite, le dosage du potassium sérique doit être répété à intervalles réguliers et selon les besoins, en fonction de la clinique du patient et des taux de potassium sérique observés (EC).

La suite du traitement de l'hyperkaliémie, p. ex. l'utilisation d'hypokaliémifiants, doit tenir compte des recommandations locales usuelles (EC).

Comment procéder avec les patients dont la fonction rénale diminue pendant le traitement par finérénone (EC)?

- Veiller à exclure tous les signes et symptômes éventuels qui augmenteraient le risque d'effets indésirables dus au traitement, p. ex. une augmentation du taux de potassium.
- Mieux informer les patients.
- Surveillance du DFGe et du RACU conformément aux recommandations KDIGO.
- Chez les patients présentant des troubles légers, modérés ou sévères de la fonction rénale, les taux de potassium sérique déterminent la poursuite du traitement par finérénone et l'ajustement de la posologie.
- Pour savoir si la dose initiale peut être augmentée à la dose journalière recommandée, le DFGe doit être mesuré 4 semaines après le début du traitement. Voir Tableau 2 et «Traitement de suivi».
- Chez les patients présentant un risque élevé de chute de la fonction rénale, le DFGe doit également être mesuré à intervalle plus court après le début du traitement.

Comment est administré le traitement par finérénone chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique (6)?

- Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) ne doivent pas être traités par finérénone.
- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, aucun ajustement posologique à l'instauration du traitement n'est nécessaire (Child-Pugh A ou B).
- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), une surveillance supplémentaire du potassium sérique doit être envisagée et adaptée aux caractéristiques du patient.

Quels médicaments peut-on associer ou ne pas associer avec la finérénone?

- Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les autres traitements qui sont normalement utilisés conformément aux recommandations (EC).
- Chez les patients sous finérénone recevant déjà des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4, des préparations à base de potassium, du triméthoprime ou l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, un contrôle supplémentaire du potassium sérique doit être effectué. Les contrôles doivent être adaptés aux caractéristiques des patients et doivent être pris en compte dans les décisions thérapeutiques, y compris dans l'ajustement de la dose de finérénone conformément au Tableau 2 (6).
- Un arrêt temporaire du traitement par finérénone peut être nécessaire lors de la prise de triméthoprime ou de l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (6).
- Inhibiteur puissants du CYP3A4: l'administration concomitante de finérénone est contre-indiquée (CI, 6).
- Lorsque finérénone est utilisée en concomitance avec des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4, une augmentation de l'exposition à la finérénone est attendue. Le taux de potassium sérique doit par conséquent être surveillé, en particulier au début de la prise de finérénone ou de l'inhibiteur du CYP3A4 ou en cas de modification de la dose (EC).

-
- Le risque d'une hyperkaliémie peut également augmenter lors de la prise concomitante de médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique (EC).
 - L'administration concomitante de finirénone et des médicaments suivants est à éviter (EC):
 - Diurétiques d'épargne potassique (p. ex. amiloride, triamtérène)
 - Autres antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) (p. ex. éplérénone, esaxérénone, spironolactone, canrénone).
 - La finirénone doit être utilisée avec prudence et le taux de potassium sérique doit être surveillé lors de la prise concomitante des médicaments suivants (6):
 - Préparations à base de potassium
 - Triméthoprim ou association triméthoprim-sulfaméthoxazole. Une interruption temporaire du traitement par finirénone peut être nécessaire.

Annexe I: Mécanisme d'action de la finérénone

Mécanisme d'action de la finérénone

La finérénone est un ARM sélectif, non stéroïdien, innovant, qui bloque l'hyperactivation du RM responsable de l'inflammation et de la fibrose.

Effets proposés de la finérénone en raison de son mécanisme d'action particulier

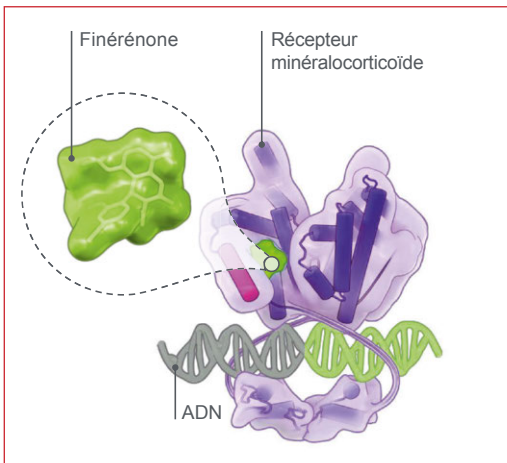


Figure 14: La finérénone induit un changement de conformation du RM qui se distingue de ceux induits par l'hormone stéroïdienne ou les AMR stéroïdiens. Ce changement bloque le recrutement spécifique de cofacteurs (49–53).

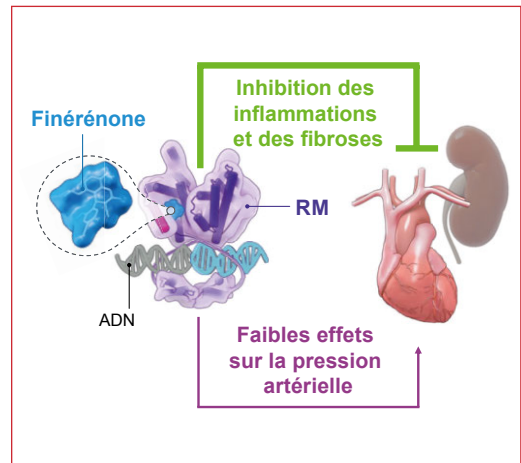


Figure 15: Lors d'une hyperactivation du RM, la finérénone n'a que des effets minimes sur la pression artérielle systolique et inhibe l'expression de médiateurs pro-inflammatoires et profibrotiques, y compris ceux associés à la progression de l'IRC (7, 10, 54).

Annexe II: Méta-analyse de phase III FIDELITY

FIDELITY (18) est une méta-analyse regroupant les données de patients issues des études de phase III FIDELIO-DKD (7) et FIGARO-DKD (8).

Design des études

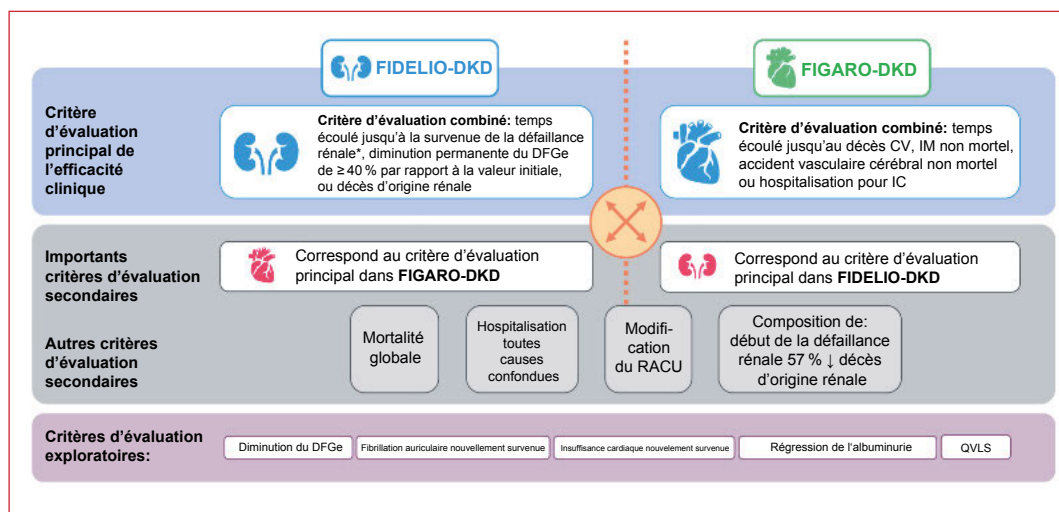


Figure 16: Critères d'évaluation FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD. *Défaillance rénale définie par la survenue de l'insuffisance rénale terminale/IRT (début d'une dialyse chronique pour ≥ 90 jours ou transplantation rénale) ou DFGe permanent < 15 ml/min/1.73 m². Figure adaptée d'après Agarwal R, et al. 2022 (18).

FIDELIO-DKD – objectif de l'étude (7)

Évaluation des effets de la finérénone sur le ralentissement de la progression de l'IRC, et sur la réduction de la morbidité et de la mortalité CV chez les patients avec une IRC et un DT2.

FIGARO-DKD – objectif de l'étude (8)

Évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'utilisation de la finérénone administrée en complément du traitement standard, dans la baisse de la mortalité et de la morbidité CV chez des patients avec une IRC de stade 1–4, une albuminurie modérée à élevée et un DT2.

Critères d'inclusion les plus importants

- ✓ DT2
- ✓ IRC
- ✓ Un seul inhibiteur du RAS
- ✓ Sérum $[K^+] \leq 4.8$ mmol
- ✗ ICFEr symptomatique

DFG (ml/min/1.73 m ²)	RACU (mg/g)		
	0–29	30–299	≥ 300 – ≤ 5000
> 90			
60–89			
45–59			
30–44			
15–29			

Critères d'exclusion cliniquement pertinents (18)

- Hypersensibilité connue au traitement de l'étude (principe actif ou excipients).
- Maladie rénale non diabétique significative, y compris sténose des artères rénales cliniquement pertinentes.
- Dialyse à cause de défaillance rénale aiguë ≤ 12 semaines avant la phase de run-in (≤ 30 semaines avant l'instauration du traitement).
- Transplantation rénale ou transplantation rénale planifiée.
- Maladie d'Addison.
- Défaillance hépatique, classée Child-Pugh C.
- Grossesse / allaitement.
- Thérapie concomitante qui n'a pas pu être arrêtée ≥ 4 semaines avant la sélection:
 - Eplérénone, spironolactone, inhibiteur de la rénine ou diurétique d'épargne potassique
 - Duo thérapie, tant par les inhibiteurs de l'ECA que par les ARA
 - Puissants inhibiteurs ou inducteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) (doivent être arrêtés ≥ 7 jours avant la randomisation).

Principaux critères d'évaluation

Critère d'évaluation rein DFGe 57%

Critère d'évaluation combiné:
temps écoulé jusqu'à la survenue de la défaillance rénale, diminution permanente du DFGe $\geq 57\%$ par rapport à la valeur initiale, décès d'origine rénale



Critère d'évaluation CV

Critère d'évaluation combiné:
temps écoulé jusqu'à la survenue du décès CV, IM non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel ou hospitalisation pour IC



Design de l'étude

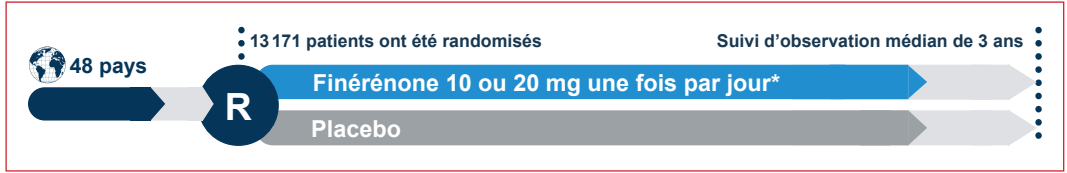


Figure 17: Population de patients des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD. *10 mg avec un DFGe de 25–<60 ml/min/1.73 m²; 20 mg avec un DFGe ≥60 ml/min/1.73 m², augmentation de la dose à partir du mois 1 si [K⁺] sérique ≤4.8 mEq/l et DFGe stable. Figure adaptée d'après Agarwal R, et al. 2022 (18).

Caractéristiques de la valeur initiale des patients

Propriétés	Au total (N=13 026)	Médications, n (%)	Au total (N=13 026)
Âge, ans	65	Médicaments CV	
Sexe masculin, %	70	Inhibiteurs du SRA	13 003 (100)
Durée DT2, ans	15.4	Statines	9399 (72)
HbA1c, %	7.7	Bêta-bloquants	6504 (50)
SBP/DBP, mmHg	137/76	Antagonistes calciques	7358 (57)
Antécédents d'une affection CV, n (%)	5935 (46)	Diurétiques	6710 (52)
Antécédents d'IC, n (%)	1007 (7.7)	Thérapies hypoglycémiantes	12 720 (98)
Sérum [K ⁺], mmol/l	4.4	Metformine	7557 (58)
		Insuline	7630 (59)
		Agonistes du récepteur GLP-1	944 (7.2)
		Inhibiteurs sélectifs du SGLT2	877 (6.7)

Figure 18: Au début de l'étude, la pression artérielle et le taux d'HbA1c étaient bien régulés et la plupart des patients étaient sous médication pour les maladies cardiovasculaires. Figure adaptée d'après Agarwal R, et al. 2022 (18).

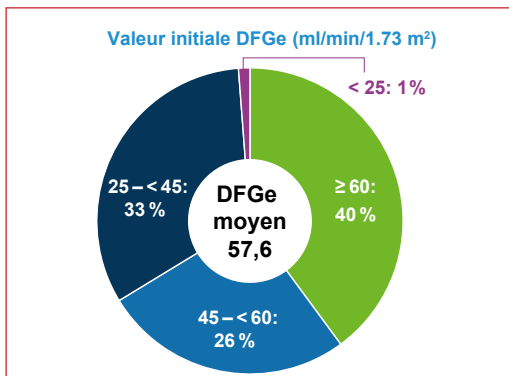


Figure 19: Valeurs de DFGe à l'inclusion. Figure adaptée d'après Agarwal R, et al. 2022 (18).

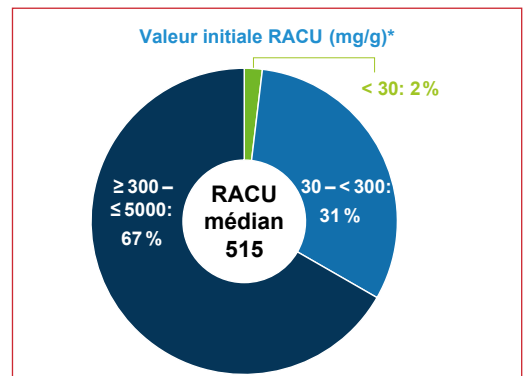


Figure 20: Valeurs du RACU à l'inclusion. Figure adaptée d'après Agarwal R, et al. 2022 (18).

DFGe et RAC à l'inclusion (catégories KDIGO)*

Données représentées comme n (%)		Catégories d'albuminurie (mg albumine/g créatinine)			
		A1 Normale à légèrement accrue	A2 Modérément accrue	A3 Fortement accrue	
		0 – < 30	30 – < 300	≥ 300 – ≤ 5000	
Catégories de DFGe (ml/min/1.73 m ²)	G1	≥ 90	13 (<0.1)	198 (1.5)	1108 (8.5)
	G2	60–89	51 (0.4)	1043 (8.0)	2780 (21)
	G3a	45–59	82 (0.6)	1389 (11)	1962 (15)
	G3b	30–44	68 (0.5)	1230 (9.4)	2206 (17)
	G4	15–29	16 (0.1)	239 (1.8)	635 (4.9)

Figure 21: Vue d'ensemble des patients inclus dans l'analyse des données FIDELITY. Les données entre parenthèses représentent les %. Figure adaptée d'après Agarwal R, et al. 2022 (18).

Efficacité – critère d'évaluation rénal combiné

La finérénone a réduit de manière significative la fréquence de tous les composants du critère d'évaluation rénal combiné, y compris l'IRT (à l'exception du critère décès d'origine rénale*).

Critère d'évaluation	Finérénone (n=6519)	Placebo (n=6507)	HR (95% CI)	Valeur p
	n (%)	n (%)		
Critère d'évaluation rénal combiné avec une diminution du DFGe de 57%	360 (5.5)	465 (7.1)	0.77 (0.67–0.88)	0.0002
Défaillance rénale	254 (3.9)	297 (4.6)	0.84 (0.71–0.99)	0.039
MRST*	151 (2.3)	188 (2.9)	0.80 (0.64–0.99)	0.040 [‡]
DFGe <15 ml/min/1.73 m ²	195 (3.0)	237 (3.6)	0.81 (0.67–0.98)	0.026 [‡]
≥ 57% de diminution du DFGe par rapport à la valeur initiale	257 (3.9)	361 (5.5)	0.70 (0.60–0.83)	<0.0001
Décès d'origine rénale	2 (<0.1)	4 (<0.1)	0.53 (0.10–2.91)	–

0.5 1.0 2.0
En faveur de la finérénone En faveur du placebo

Figure 22: Composants du critère d'évaluation rénal. * Un décès d'origine rénale est survenu chez seulement 6;# Instauration d'une dialyse chronique pour ≥90 jours ou transplantation rénale; ‡ Analyse des valeurs p non prédéfinie; ¶ Confirmé par deux mesures du DFGe à un intervalle ≥4 semaines. Figure adaptée d'après Agarwal R, et al. 2022 (18).

Les incidences cumulatives sont représentées dans la Figure 11 à la page 19.

La finirénone a réduit le risque d'une IRT* de 20 % par rapport au placebo.

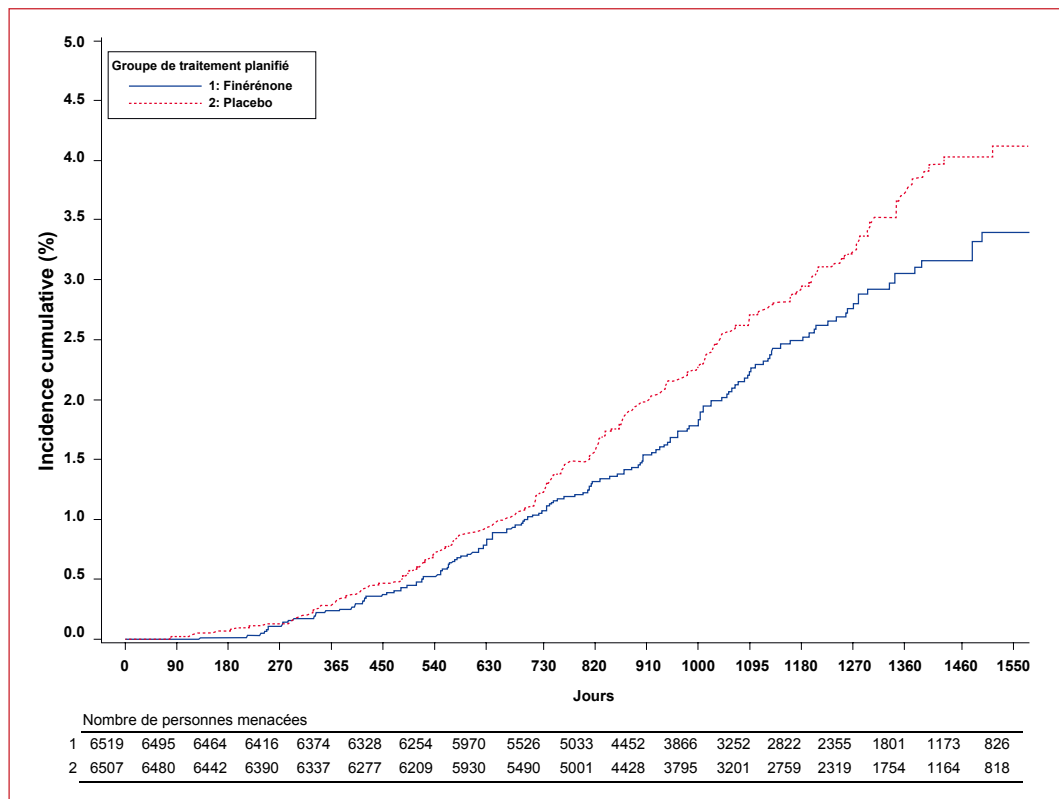


Figure 23: Temps écoulé jusqu'à l'insuffisance rénale terminale (IRT). * Instauration d'une dialyse chronique pendant ≥ 90 jours ou transplantation rénale. Figure adaptée d'après Bakris G, et al. 2021 (56).

La finirénone a diminué le risque du critère d'évaluation rénal combiné avec une diminution de $\geq 57\%$ du DFGe, indépendamment du DFGe ou du RACU à l'inclusion:

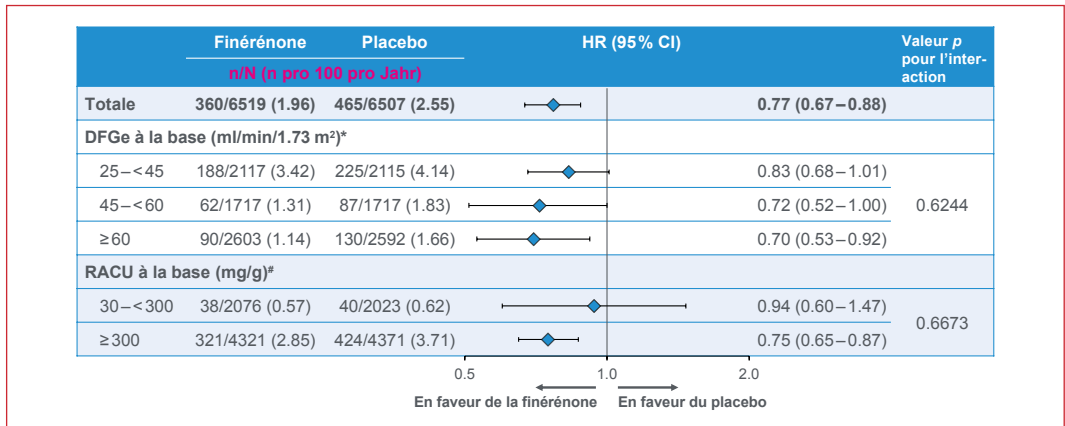


Figure 24: Risque pour le critère d'évaluation rénal combiné de 57% DFGe selon les sous-groupes DFGe et RACU à l'inclusion.

* La valeur p pour l'interaction comprend également des données de DFGe <25 ml/min/1.73 m² (HR 0.83 [0.42–1.61]);

La valeur p pour l'interaction comprend également des données des catégories RACU <30 mg/g (HR 0.78 [0.05–12.5]). Figure adaptée d'après Bakris G, et al. 2021 (56).

Efficacité – critère d'évaluation CV

La finirénone avait des effets cohérents sur les composants du critère d'évaluation CV combiné:

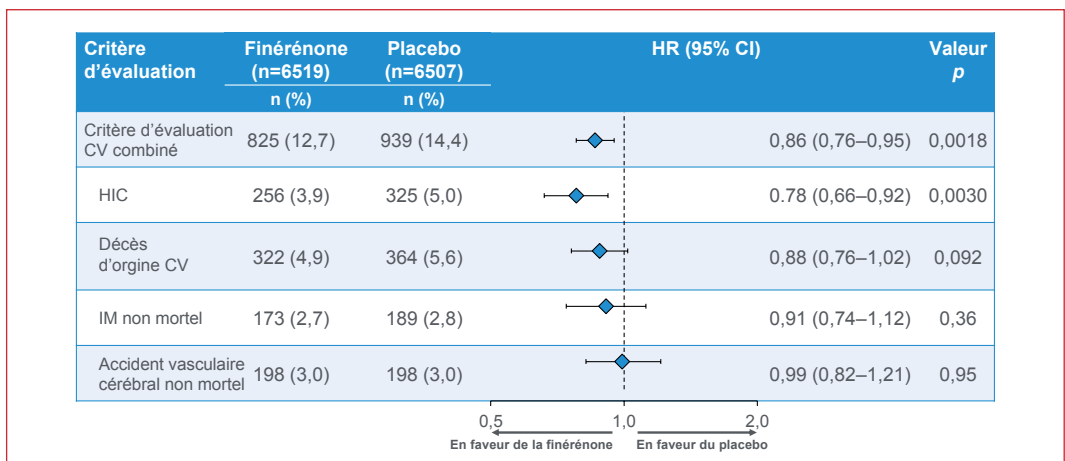


Figure 25: Composants du critère d'évaluation CV. Le bénéfice CV de la finirénone était dû en premier lieu à la diminution des hospitalisations pour IC. Figure adaptée d'après Agarwal R, et al. 2022 (18).

Les incidences cumulatives sont représentées dans la Figure 12 à la page 20.

Profil de sécurité

Dans l'ensemble, les événements indésirables associés au traitement étaient équilibrés entre les groupes finirénone et placebo, tant dans l'étude FIDELIO-DKD que dans l'étude FIGARO-DKD. Les effets sur le potassium sérique étaient modérés et prévisibles.

Événements indésirables communiqués par le médecin investigateur, n (%)	DFGe < 60 ml/min/1.73 m ²		DFGe ≥ 60 ml/min/1.73 m ²	
	Finirénone (n=3908)	Placebo (n=3900)	Finirénone (n=2602)	Placebo (n=2588)
Effet secondaire quelconque	3534 (90.4)	3507 (89.9)	2216 (85.2)	2210 (85.4)
A entraîné l'arrêt	341 (8.7)	274 (7.0)	119 (4.6)	124 (4.8)
Tout événement indésirable sévère	1609 (41.2)	1656 (42.5)	857 (32.9)	897 (34.7)
Détérioration de la fonction rénale				
A entraîné une hospitalisation	96 (2.5)	93 (2.4)	14 (0.5)	19 (0.7)
A entraîné l'arrêt	41 (1.0)	38 (1.0)	11 (0.4)	4 (0.2)
Défaillance rénale aiguë	179 (4.6)	190 (4.9)	41 (1.6)	44 (1.7)

Figure 26: Dans la méta-analyse FIDELITY, les événements indésirables rénaux étaient similaires dans toutes les catégories de DFGe entre les différents bras de traitement. Figure adaptée d'après Bakris G, et al. 2021 (56).

La finirénone avait une influence prévisible sur le potassium sérique

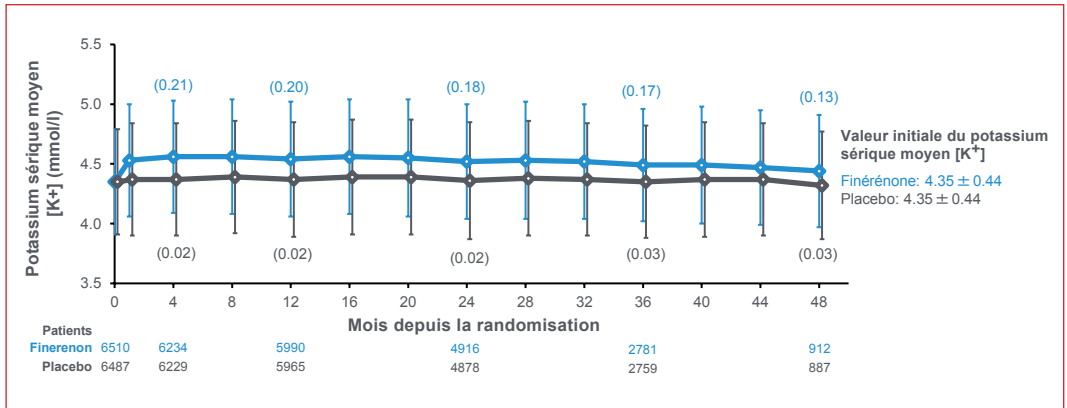


Figure 27: Taux de potassium sérique pendant la période de l'analyse FIDELITY. Différence moyenne maximale du potassium sérique entre les groupes = 0,25 mmol/l au mois 4. Les chiffres entre parenthèses indiquent la variation par rapport à la valeur initiale; les barres d'erreur indiquent l'écart type. Figure adaptée d'après Agarwal R, et al. 2022 (18).

La fréquence d'un arrêt de traitement en raison d'une hyperkaliémie était faible dans toutes les catégories de DFGe.

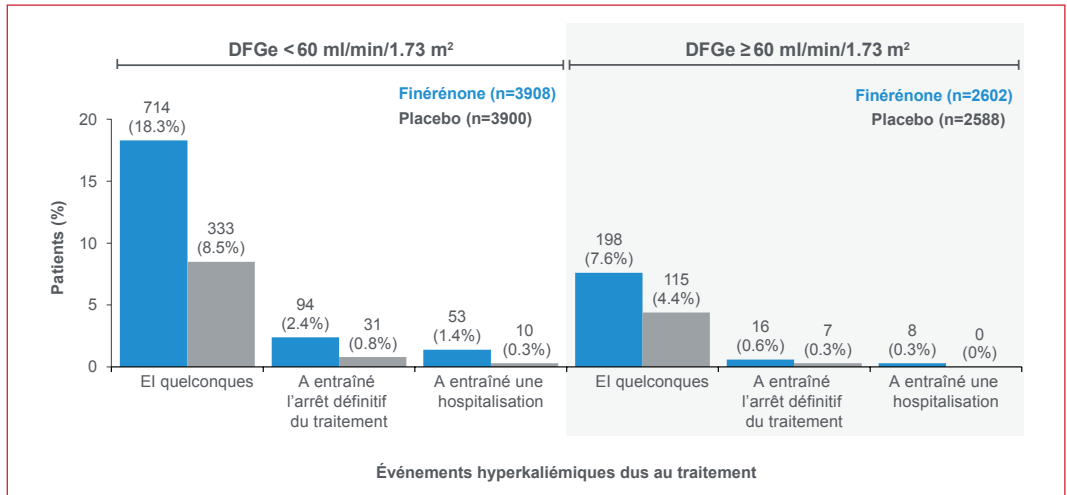


Figure 28: Événements indésirables rapportés par le médecin investigateur qui sont associés à une hyperkaliémie (en utilisant les termes préférentiels MedDRA «hyperkaliémie» et «augmentation du potassium sanguin») dans l'ensemble de données de la méta-analyse FIDELITY. Figure adaptée d'après Bakris G, et al. 2021 (56).

Références

Lorsqu'il n'est pas référencé, le contenu est basé sur le consensus d'experts. Afin d'améliorer la transparence, les contenus basés sur le consensus des experts sont parfois mentionnés dans le texte par (EC).

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–28
2. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347–57
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995–2008
4. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323–34
5. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–306
6. Kerendia® Fachinformation, Stand Aug 2021. www.swissmedic.info.ch
7. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–2229
8. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al.; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252–2263
9. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:2032–2045
10. Agarwal R, Anker SD, Bakris G, et al.; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Investigators. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenone. *Nephrol Dial Transplant* 2020. doi:10.1093/ndt/gfaa294
11. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:845–854
12. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2022–2031
13. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes., et al. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:302–308
14. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1662–1673
15. Bauersachs J, Jaisser F, Toto R, et al. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases. *Hypertension* 2015;65:257–263
16. Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int* 2019;96:302–319
17. American Diabetes Association. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl.1):S175–S184
18. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *European Heart Journal* 2022;43:474–484
19. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):1–163
20. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;395:709–733
21. Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 Jan;27(1):195–200
22. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care* 2013 Nov;36(11):3620–6
23. Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, Muros de Fuentes M, et al. Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics. *J Physiol.* 2014 Sep 15;592(18):3997–4012
24. Gomez-Sanchez E & Gomez-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol* 2014 Jul;4(3):965–94
25. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2013 Aug;9(8):459–69
26. Biwer LA, Wallingford MC, Jaffe IZ. Vascular Mineralocorticoid Receptor: Evolutionary Mediator of Wound Healing Turned Harmful by Our Modern Lifestyle. *Am J Hypertension* 2019 Feb;32(2):123–134
27. Price DA, Porter LE, Gordon M, et al. The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(11):2382–91
28. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, et al. Addition of Angiotensin Receptor Blockade or Mineralocorticoid Antagonism to Maximal Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2641–2650
29. Esteghamati A, Noshad S, Jarrah S, et al. Long-term effects of addition of mineralocorticoid receptor antagonist to angiotensin II receptor blocker in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* (2013) 28: 2823–2833
30. Hou J, Xiong W, Cao L, et al. Spironolactone Add-on for Preventing or Slowing the Progression of Diabetic Nephropathy: A Meta-analysis. *Clin Ther.* 2015 Sep;37(9):2086–2103.e10

31. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective Aldosterone Blockade with Eplerenone Reduces Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* (2016)1: 940–951
32. Mokadem ME, El Hady Y, Aziz A. A Prospective Single-Blind Randomized Trial of Ramipril, Eplerenone and Their Combination in Type 2 Diabetic Nephropathy. *Cardiorenal Med.* 2020; 10(6):392–401
33. Joëls M & de Kloet E. 30 Years of the Mineralocorticoid Receptor: The brain mineralocorticoid receptor: a saga in three episodes. *J Endocrinol* 2017 Jul;234(1):T49–T66
34. Kolkhof P, Jaisser F, Kim SY, et al. Steroidal and Novel Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure and Cardiorenal Diseases: Comparison at Bench and Bedside. *Handb Exp Pharmacol* 2017;243:271–305
35. Nagase M & Fujita T. Role of Rac1-mineralocorticoid-receptor signalling in renal and cardiac disease. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9:86–98
36. Buonafina M, Bonnard B, Jaisser F. Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertension* 2018 Oct 15;31(11):1165–1174
37. van de Heijden CDCC, Deinum J, Koosten LAB, et al. The mineralocorticoid receptor as a modulator of innate immunity and atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2018 Jun 1;114(7):944–953
38. Buglioni A, Cannone V, Cataliotti A, et al. Circulating aldosterone and natriuretic peptides in the general community: relationship to cardiorenal and metabolic disease. *Hypertension* 2015;65:45–53
39. Imai Y, Youn MY, Inoue K, et al. Nuclear receptors in bone physiology and diseases. *Physiol Rev* 2013;93:481–523
40. Yang J & Young MJ. The mineralocorticoid receptor and its coregulators. *J Mol Endocrinol* 2009;43:53–64
41. Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. Inflammatory Mechanisms as New Biomarkers and Therapeutic Targets for Diabetic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:1941–191
42. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharm* 2014;64:69–78
43. Visseren FLJ, Mach F, et al. Smulders YM. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227–3337
44. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:514–525
45. Afkarian M. Diabetic kidney disease in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2015;30:65–74
46. Penno G, Solini A, Bonora E. et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertension* 2011;29(9):1802–1809
47. Vistisen D, Andersen GS, Hulman A, et al. Progressive Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients with Diabetes After Moderate Loss in Kidney Function—Even Without Albuminuria. *Diabetes Care* 2019;42:1886–1894
48. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006;55:1832–1839
49. Fagart J, Hillisch A, Huyet J, et al. A new mode of mineralocorticoid receptor antagonism by a potent and selective nonsteroidal molecule. *J Biol Chem* 2010;285(39):29932–29940
50. Bäracker L, Kuhl A, Hillisch A, et al. Discovery of BAY 94–8862: A Nonsteroidal Antagonist of the Mineralocorticoid Receptor for the Treatment of Cardiorenal Diseases. *ChemMedChem* 2012;7(8):1385–1403
51. Amazit L, Billan FL, Kolhof P. et al. Finerenone Impedes Aldosterone-dependent Nuclear Import of the Mineralocorticoid Receptor and Prevents Genomic Recruitment of Steroid Receptor Coactivator-1. *J Biol Chem* 2015;290(36):21876–21889
52. Grune J, Benz V, Brix S, et al. Steroidal and Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists Cause Differential Cardiac Gene Expression in Pressure Overload-induced Cardiac Hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2016;67(5):402–411
53. Grune J, Beyhoff A, Smeir E, et al. Selective Mineralocorticoid Receptor Cofactor Modulation as Molecular Basis for Finerenone's Antifibrotic Activity. *Hypertension* 2018;71(4):599–608
54. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021;42(2):152–161
55. Filippatos G, et al. FIDELITY Analysis: finerenone in mild-to-severe chronic kidney disease and type 2 diabetes. Abstract 7161 presented at the European Society of Cardiology (ESC) 2021
56. Bakris GL, et al. Finerenone and Kidney Outcomes in Patients with CKD and T2D: Results from FIDELITY. Abstract PO2531 presented at the American Society of Nephrology (ASN) 2021

