Folia Pharmacotherapeutica mars 2023

La finérénone, un complément à l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance rénale chronique associée au diabète de type 2

Message clé

- Dans deux grandes études randomisées contrôlées par placebo chez des patients en insuffisance rénale chronique associée à un diabète de type 2, la finérénone, un nouvel antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes, avait ralenti la progression de l'insuffisance rénale et semblait également réduire le risque cardiovasculaire dans cette population. La place exacte de la finérénone dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique doit encore être précisée, notamment par rapport aux gliflozines, mais ces premiers résultats sont encourageants. La finérénone expose principalement à un risque fréquent d'hyperkaliémie.

En quoi ces études sont-elles importantes ?

- Outre le risque d'évoluer vers un stade terminal nécessitant la mise en place d'une dialyse, les patients en insuffisance rénale chronique ont aussi un risque élevé de maladies cardiovasculaires. Les options médicamenteuses pour ralentir le déclin de la fonction rénale chez ces patients sont limitées. Pendant longtemps, les IECA et les sartans étaient les seules options disponibles. Récemment, des bénéfices rénaux et cardiovasculaires ont également été démontrés avec certaines gliflozines, en présence ou non d'un diabète (voir Folia d'octobre 2019 et Folia de février 2021). Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale dans le monde.
- Commercialisée en Belgique depuis le 1er février 2023, la finérénone est un antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes qui a pour indication le traitement de l'insuffisance rénale chronique avec albuminurie chez les adultes atteints de diabète de type 2 (voir Répertoire 1.4.2. Diurétiques d'épargne potassique). C'est la première molécule de cette classe médicamenteuse à être proposée dans cette indication et elle pourrait représenter un élargissement important des options médicamenteuses chez ces patients.

Protocole des études

- L'efficacité de la finérénone chez les patients diabétiques de type 2 en insuffisance rénale chronique a été évaluée dans deux grandes études randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo. La première étude, **FIDELIO-DKD**[3], a été menée principalement chez des patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère avec macroalbuminurie (voir plus d'infos). Le critère d'évaluation primaire était un critère rénal composite (insuffisance rénale, baisse persistante du DFGe de 40% ou plus, décès d'origine rénale). Le principal critère d'évaluation secondaire était un critère cardiovasculaire composite (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal, hospitalisation pour insuffisance cardiaque).
  La deuxième étude, **FIGARO-DKD**[4], a été conçue pour étudier la finérénone dans certains groupes de patients qui étaient sous-représentés, voire exclus, de l'étude FIDELIO-DKD. L'étude FIGARO-DKD incluait principalement des patients présentant une insuffisance rénale moins sévère avec une albuminurie moins élevée (voir plus d'infos). Le critère d'évaluation primaire était un critère cardiovasculaire composite, et le principal critère d'évaluation secondaire était un critère rénal composite. Les composantes des critères d'évaluation composites rénaux et cardiovasculaires étaient identiques dans les deux études.
- Les deux études ont été sponsorisées par le fabricant de la finérénone, qui a également fourni l'analyse statistique.
- Les deux études incluaient des patients diabétiques de type 2 en insuffisance rénale chronique traités par un IECA ou un sartan à la dose maximale tolérée. Les principaux critères d'exclusion étaient une kaliémie supérieure à 4,8 mmol/l et la présence d'une insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite.
- La dose cible dans le groupe intervention était de 20 mg de finérénone une fois par jour. Les patients

présentant un DFGe ≤ 60 ml/min/1,73m² ont reçu une dose initiale réduite (10 mg une fois par jour), qui a été augmentée à 20 mg une fois par jour après 1 mois, pour autant que la kaliémie restait ≤ 4,8 mmol/l et que la fonction rénale était stable.

Résultats en bref

- L'étude FIDELIO et l'étude FIGARO incluaient respectivement 5674 et 7352 patients âgés en moyenne de 65 ans, dont 70% de sexe masculin. La très grande majorité des patients étaient traités par un IECA ou un sartan et des médicaments hypoglycémiants. Seule une petite proportion de patients était traitée par des gliflozines ou des analogues du GLP-1 (moins de 10% dans chaque cas). Le contrôle tensionnel et glycémique était plutôt bon en moyenne, mais la population souffrait clairement d'obésité et comptait encore 14 à 18% de fumeurs. La grande majorité des patients de l'étude FIDELIO présentaient une insuffisance rénale de stade 3 ou 4 et un rapport albuminurie/créatininurie très élevé (>300 mg/g). Dans l'étude FIGARO, un peu moins de 40% des patients seulement présentaient une insuffisance rénale de stade 3 ou 4 et environ la moitié des patients présentaient un rapport albuminurie/créatininurie très élevé (>300 mg/g).
- L'étude FIDELIO a observé une différence en faveur de la finérénone, tant pour le critère d'évaluation composite rénal (primaire) que pour le critère d'évaluation composite cardiovasculaire (secondaire), avec un nombre de sujets à traiter (NST) de 29 sur 3 ans pour le critère d'évaluation rénal et un NST de 42 sur 3 ans pour le critère d'évaluation cardiovasculaire.
  L'étude FIGARO a seulement observé une différence en faveur de la finérénone pour le critère composite cardiovasculaire (primaire), avec un NST de 47 sur 3,5 ans. Pour le critère composite rénal (secondaire), aucune différence n'a été observée entre le groupe intervention et le groupe placebo. Aucune étude n'a mis en évidence un effet de la finérénone sur la mortalité globale.
  Dans les deux études, on a observé une légère différence d'environ 3 mmHg dans la pression artérielle systolique entre les deux groupes en faveur de la finérénone; l'HbA1c et le poids corporel n'ont pas été influencés.
- Globalement, dans les deux études, aucune différence significative n'a été observée entre la finérénone et le placebo en ce qui concerne la survenue d'effets indésirables graves ou d'effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement étudié. L'hyperkaliémie était toutefois deux fois plus fréquente dans le groupe finérénone que dans le groupe placebo.

Limites des études

- Les deux études incluaient **seulement des patients atteints d'insuffisance rénale chronique associée à un diabète de type 2**. Des études sont actuellement en cours pour évaluer l'effet de la finérénone dans l'insuffisance rénale chronique en dehors du diabète de type 2.
- L'insuffisance cardiaque est fréquente chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou de diabète. Les deux études ont toutefois exclu les patients souffrant d'**insuffisance cardiaque** à fraction d'éjection réduite parce que les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (spironolactone, éplérénone) font déjà partie de l'algorithme de prise en charge de l'insuffisance cardiaque. L'association de deux antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes est contre-indiquée et il n'était pas possible de simplement remplacer l'éplérénone ou la spironolactone par la finérénone dont l'efficacité dans cette indication n'est pas encore établie. Des études évaluant spécifiquement la finérénone chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sont déjà en cours.
- Plusieurs **gliflozines et analogues du GLP-1** ont entretemps été associés à un bénéfice sur des critères d'évaluation cardiovasculaires et/ou rénaux. En raison du nombre limité de patients traités par gliflozines ou analogues du GLP-1 dans les deux études et à défaut d'études comparatives directes, il n'est pas possible de se prononcer sur l'efficacité de la finérénone par rapport à ces médicaments, ni sur l'efficacité et la sécurité de la finérénone en association à ces médicaments. Les chercheurs et certains commentateurs ont réalisé une comparaison indirecte avec les gliflozines en se basant notamment sur les études CREDENCE (voir Folia d'octobre 2019) et DAPA-CKD (voir Folia de février 2021) et soutiennent que l'effet de la finérénone serait plus faible que celui des gliflozines[6,7]. Il existe toutefois des différences importantes entre ces études et les études sur la finérénone en termes de population étudiée, de protocole et de critères d'évaluation. Toujours sur la base de comparaisons indirectes, le guideline KDIGO sur le traitement du diabète chez les patients en insuffisance rénale

chronique privilégie les gliflozines, associées à un IECA ou à un sartan, à la finérénone comme stratégie de première intention pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale[8]. Seules des études comparatives directes peuvent élucider la place de la finérénone par rapport aux gliflozines. Une étude est actuellement en cours qui compare la finérénone à l'empagliflozine et à l'association finérénone-empagliflozine.

Commentaire du CBIP

- Au vu de ces premiers résultats encourageants, la finérénone semble être un enrichissement de l'arsenal thérapeutique encore limité de l'insuffisance rénale chronique. Pour l'instant, la finérénone a seulement été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique associée à un diabète de type 2. La plupart des commentateurs estiment que l'effet de la finérénone par rapport au placebo est plutôt modeste[9].
- Au moment de la procédure d'enregistrement de la finérénone auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA), seules les données de l'étude FIDELIO étaient entièrement disponibles. Initialement, le fabricant avait demandé l'indication suivante: ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale et prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (stade 3 et 4 avec albuminurie) et de diabète de type 2. Contrairement à la FDA américaine, l'EMA n'a pas accepté l'indication « en prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires », n'étant pas suffisamment convaincue que le finérénone apporte un bénéfice substantiel sur ce plan[5].
- L'étude FIDELIO a principalement inclus des patients souffrant d**insuffisance rénale à un stade avancé** (stade 3-4 avec albuminurie sévère). Le bénéfice d'un traitement par finérénone est moins clair chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale moins sévère (stade 1-2 et/ou albuminurie modérée). Dans l'étude FIGARO, qui portait sur une population plus hétérogène avec un risque de base plus faible, les bénéfices observés avec la finérénone étaient moins évidents. Il est difficile donc difficile de déterminer quels autres groupes de patients pourraient retirer un bénéfice de la finérénone. Néanmoins, l'EMA a récemment étendu l'indication à tous les stades de l'insuffisance rénale avec albuminurie[10].
- L'indication octroyée inclut tous les stades d'insuffisance rénale. Cependant, dans les deux études, la limite inférieure du DFGe était de 25 ml/min/1,73m^2. La finérénone n'a donc pas été suffisamment évaluée chez une grande partie des patients atteints d'**insuffisance rénale de stade 4** (à savoir ceux dont le DFGe est compris entre 15 et 25 ml/min/1,73m^2). Le RCP indique également qu'il n'est pas recommandé d'initier la finérénone chez les patients avec un DFGe inférieur à 25 ml/min/1,73m^2; le traitement initié peut toutefois être poursuivi tant que le DFGe n'est pas inférieur à 15 ml/min/1,73m^2. Les critères de remboursement belges actuels se calquent sur les critères d'inclusion de l'étude FIDELIO, en suivant la même limite inférieure de 25 ml/min/1,73m^2, et en limitant le remboursement aux insuffisances rénales chroniques de stade 3 et 4 (situation au 31/03/2023).
- Les études avaient un suivi médian de 2,6 et 3,4 ans. Tant le diabète que l'insuffisance rénale sont des maladies chroniques dont le traitement est poursuivi pendant de nombreuses années. Le profil d'efficacité et d'innocuité de la finérénone **à plus long terme** reste à élucider[6].
- **L'hyperkaliémie** reste une préoccupation majeure lors de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes, en particulier chez les patients en insuffisance rénale (la spironolactone et l'éplérénone sont formellement contre-indiquées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère). Bien que les chercheurs affirment que la finérénone provoquerait moins fréquemment une hyperkaliémie que la spironolactone ou l'éplérénone, ceci est peu documenté dans le cadre d'études cliniques[2]. Le risque d'hyperkaliémie peut être encore accru par les interactions éventuelles avec les médicaments utilisés concomitamment (autres médicaments provoquant une hyperkaliémie (voir le Répertoire Intro.6.2.7.) ou inhibiteurs du CYP3A4 (voir letableau Ic du Répertoire Intro.6.3.)). Il importe que la finérénone soit utilisée uniquement dans l'indication qui lui a été octroyée et moyennant la surveillance étroite de la kaliémie, ce qui reste problématique, surtout en première ligne, le dosage du potassium étant associé à un risque d'erreurs en phase préanalytique (hémolyse lors du prélèvement sanguin, conditions de transport sous-optimales, délai trop long entre le prélèvement et l'analyse).
- A priori, les études semblent avoir été menées chez des patients dont la glycémie et la tension artérielle étaient assez bien contrôlées. Étant donné que seules les valeurs moyennes sont rapportées

et qu'elles se situent à la limite supérieure des valeurs cibles, nous pouvons supposer qu'une proportion substantielle de patients n'était pas contrôlée de manière optimale. Notons aussi que le taux de tabagisme et l'IMC moyen restaient assez élevés. On peut se demander quel bénéfice pourrait être obtenu avec une gestion plus stricte de ces facteurs de risque, par rapport au bénéfice obtenu en ajoutant encore un médicament supplémentaire à la prise en charge de patients souvent polymédiqués.

- Un mois de traitement à la finérénone coûte plus de 70 euros. Compte tenu de son effet plutôt modeste, une analyse coût-efficacité approfondie s'impose, d'autant plus que le nombre de patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale augmente. On peut aussi se demander si les ARM déjà disponibles (l'éplérénone et surtout la spironolactone, beaucoup moins coûteuse) pourraient avoir une efficacité similaire avec un profil d'effets indésirables similaire dans l'insuffisance rénale chronique[9,11]. Mais comme il s'agit de médicaments bon marché et non brevetés, il est peu probable que cette question soit un jour étudiée dans le cadre d'études cliniques à grande échelle.

Sources

1 Currie G, Taylor AHM, Fujita T, Ohtsu H, Lindharth M et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016;17:127. doi: 10.1186/s12882-016-0337-0

2 Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauerschans J, Haller H et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medecine. *Eur Heart J.* 2021;42:152-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa736

3 Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219-29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845

4 Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385:2252-63. doi: 10.1056/NEJMoa2110956

5 European Medicines Agency. Kerendia. Assessment report EMA/78746/2022, 16 December 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kerendia-epar-public-assessment-report_en.pdf

6 Ingelfinger JR, Rosen CJ. Finerenone – Halting relative hyperaldoosteronism in chronic kidney disease*N Engl J Med.* 2020;383:2285-6. doi: 10.1056/NEJMe2031382

7 Mayne KJ, Herrington WG. In patients with type 2 diabetes and CKD, finerenone improved CV and kidney outcomes*Ann Intern Med.* 2022;175:JC54. doi: 10.7326/J22-0029

8 Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2022; 102:s1-s127. doi:10.1016/j.kint.2022.06.008

9 The Medical Letter. In brief: Finerenone (Kerendia) for diabetic kidney disease*Med Letter Drugs Ther.* 2023;65:15-6. doi:10.58347/tml.2023.1668e

10 European Medicines Agency. Kerendia. Assessment report (variation) EMA/41550/2023, 15 December 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kerendia-h-c-5200-ii-0001-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

11Brett AS. Cardiovascular effects of finerenone, a new mineralocorticoid-receptor antagonist*NEJM Journal Watch.* 2 September 2021. https://www.jwatch.org/na54000/2021/09/02/cardiovascular-effects-finerenone-new-mineralocorticoid

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.