

LE MÉDICAMENT DU MOIS

LA FINÉRÉNONE (KERENDIA®), UNE NOUVELLE ARME CONTRE LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE DU PATIENT AVEC DIABÈTE DE TYPE 2

SCHEEN AJ (1), DELANAYE P (2, 3)

RÉSUMÉ : La finérénone, un nouvel antagoniste non stéroïdien du récepteur des minéralocorticoïdes, a montré, dans deux grandes études réalisées chez des patients avec un diabète de type 2 (DT2) et une maladie rénale chronique (MRC), une réduction significative du critère composite rénal dans FIDELIO-DKD et du critère composite cardiovasculaire dans FIGARO-DKD. Dans une analyse combinant les deux études (FIDELITY), la réduction est statistiquement significative dans le groupe finérénone par rapport au groupe placebo pour les deux critères, avec un hazard ratio de 0,86 (intervalle de confiance à 95 % 0,78-0,95; P = 0,0018) pour le critère cardiovasculaire et de 0,77 (0,67-0,88; P = 0,0002) pour le critère rénal. De plus, tous les événements rénaux surviennent moins fréquemment sous finérénone que sous placebo, y compris la progression vers l'insuffisance rénale terminale et ce, indépendamment du niveau du débit de filtration glomérulaire et de l'albuminurie à l'inclusion dans les essais ou des traitements associés (y compris les gliflozines). Le profil de sécurité est excellent, avec cependant une élévation de la kaliémie. Si elle est moindre que celle observée avec la spironolactone, elle nécessite néanmoins des précautions d'usage en termes de sélection des patients et de leur surveillance. La finérénone (Kerendia®) est indiquée dans le traitement de la MRC avec albuminurie chez le patient adulte avec DT2 et est remboursée en Belgique, sous conditions, en association avec un bloqueur du système rénine-angiotensine.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 - Finérénone - Maladie cardiovasculaire - Maladie rénale chronique - Minéralocorticoïde - Néphroprotection*

FINERENONE (KERENDIA®), A NEW WEAPON AGAINST THE CHRONIC KIDNEY DISEASE OF A PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : Finerenone, a new nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist, showed a significant reduction in a primary composite renal outcome in FIDELIO-DKD and a significant reduction in a primary composite cardiovascular outcome in FIGARO-DKD in patients with type 2 diabetes (T2D) and a chronic kidney disease (CKD). In a subsequent analysis that combined these two clinical trials (FIDELITY), the reduction becomes statistically significant when compared to placebo for both outcomes, with a hazard ratio of 0.86 (95 % confidence interval 0.78-0.95; P = 0.0018) for the cardiovascular outcome and 0.77 (0.67-0.88; P = 0.0002) for the renal outcome. Furthermore, all renal events occurred less frequently with finerenone than with placebo, including the progression to end-stage CKD independently of the baseline levels of glomerular filtration rate and albuminuria and regardless of associated medications (including gliflozins). The safety profile was excellent. However, a significant increase in serum potassium level was observed. Even if it is less pronounced than the increase usually seen with spironolactone, the risk of hyperkalemia requires some caution regarding both patient selection and monitoring. Finerenone (Kerendia®) is indicated in the treatment of CKD with albuminuria in adult patients with T2D. In Belgium, it is reimbursed with conditions in combination with a renin-angiotensin blocker.

KEYWORDS : *Cardiovascular disease - Finerenone - Chronic kidney disease - Mineralocorticoid receptor - Nephroprotection - Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

La maladie rénale chronique (MRC) altère la qualité de vie, expose à une morbi-mortalité cardiovasculaire (CV) majorée, et peut conduire à l'insuffisance rénale terminale (IRT), nécessitant le recours à la dialyse chronique et/ou à la transplantation rénale. Les critères diagnostiques de la MRC incluent une anomalie morphologique rénale, et/ou une protéinurie > 150 mg/g créatininurie (ou une albuminurie > 30 mg/g créatininurie), et/ou un débit de fil-

tration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 ml/min/1,73 m², comme rappelé dans un article récent de la revue (1). La persistance de ces anomalies pendant plus de 3 mois signe la chronicité de l'atteinte rénale. Tout progrès qui freinerait le développement et la progression de cette MRC est, évidemment, le bienvenu. Un article, publié dans la revue en 2020, avait fait état des avancées majeures dans le domaine du diagnostic de la MRC et de ses traitements. Il avait également envisagé le futur de la néphrologie dans les 10 prochaines années (2). Parmi les progrès escomptés figurait l'apport de la finérénone, un nouvel antagoniste non stéroïdien des récepteurs aux minéralocorticoïdes (3-5). Cette molécule offre, potentiellement, une action complémentaire par rapport aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine et aux inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose type 2 (iSGLT2 ou gliflozines), ce qui permet des approches potentiellement synergiques (6-9).

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine interne, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(3) Service de Néphrologie-Dialyse-Aphérèse, Hôpital Universitaire Carêmeau, Nîmes, France.

L'objet de cet article est de présenter les caractéristiques pharmacologiques de la finérénone, de rappeler les principaux résultats rénaux obtenus dans les deux grandes études *princeps*, FIGARO-DKD et FIDELIO-DKD, de décrire les données de l'analyse combinée FIDELITY avec les différentes analyses *post hoc* publiées récemment, de rapporter le profil de tolérance/sécurité de la molécule avec les précautions d'emploi à respecter, notamment en termes de gestion de la kaliémie, et enfin de rappeler les indications et conditions de remboursement actuellement accordées à la finérénone (Kerendia®) en Belgique.

CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

La finérénone est un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde plus sélectif que la spironolactone et plus puissant que l'éplérénone. Contrairement à ces deux molécules, il s'agit d'un antagoniste non stéroïdien. La finérénone a un site de liaison, un volume de distribution et une affinité pour le récepteur des minéralocorticoïdes différents. Sa demi-vie courte (deux à trois heures) et le fait que la finérénone se distribue de façon égale entre le rein et le cœur pourraient expliquer le risque moindre d'hyperkaliémie liée à ce traitement, notamment par rapport à la spironolactone. Les caractéristiques pharmacocinétiques de la finérénone ont été résumées dans des articles précédents (3, 4, 10). Des études mécanistiques ont montré des effets multiples de la finérénone, ciblant à la fois les cellules inflammatoires, les podocytes, les fibroblastes, les cellules mésangiales et les cellules vasculaires, l'ensemble contribuant à la néphroprotection mais aussi à une cardioprotection (11, 12).

ÉTUDES CLINIQUES PRINCEPS : FIDELIO-DKD ET FIGARO-DKD

FIDELIO-DKD (pour «Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease») et FIGARO-DKD (pour «Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease») sont deux grands essais contrôlés réalisés avec la finérénone chez des sujets adultes, diabétiques de type 2 avec MRC. Les services de Néphrologie et de Diabétologie du CHU Liège ont participé à ces deux essais. FIDELIO-DKD avait un critère de jugement primaire composite rénal (déclin soutenu du débit de filtration

glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 40 %, insuffisance rénale terminale, décès d'une cause rénale) tandis que FIGARO-DKD avait un critère de jugement primaire composite CV (mortalité CV, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel, hospitalisation pour insuffisance cardiaque), avec comme critère secondaire le même critère composite rénal que dans FIDELIO-DKD. Les patients ne devaient pas avoir d'insuffisance cardiaque symptomatique, devaient être déjà traités par bloqueurs du système rénine-angiotensine (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IECA] ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 [ARA2]) et devaient présenter une MRC, tout en ayant une kaliémie à l'inclusion $\leq 4,8$ mmol/L. La MRC était plus sévère dans FIDELIO-DKD que dans FIGARO-DKD. Ainsi, dans FIDELIO-DKD, les critères d'inclusion de MRC étaient soit une albuminurie entre 30 et 300 mg/g et un DFGe entre 25 et 60 ml/min/1,73m², soit une albuminurie entre 300 et 5.000 mg/g et un DFGe entre 25 et 75 ml/min/1,73m². Par contre, dans FIGARO-DKD, les critères de MRC consistaient en soit une albuminurie entre 30 et 300 mg/g et un DFGe entre 25 et 90 ml/min/1,73m², soit une albuminurie entre 300 et 5.000 mg/g et un DFGe ≥ 60 ml/min/1,73m² (Figure 1). Ce sont deux essais randomisés *versus* placebo avec une dose de finérénone de 10 mg si le DFGe était entre 25 et 60 ml/min/1,73 m² et de 20 mg si le DFGe était supérieur (une augmentation à 20 mg était encouragée si la kaliémie restait sous 4,8 mmol/L après un mois de traitement par 10 mg).

L'étude FIDELIO-DKD a inclus 2.833 patients dans le bras finérénone (dose moyenne 15,1 mg/jour) et 2.841 dans le bras placebo (13). Après un suivi médian de 2,6 ans, l'incidence du critère composite rénal primaire a été significativement réduite de 18 % dans le groupe finérénone par rapport au groupe placebo (Tableau I). La diminution de la protéinurie, jugée après 4 mois, était également plus marquée dans le groupe finérénone (hasard ratio ou HR : 0,69; intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % : 0,66-0,71). Plusieurs études *post hoc* de FIDELIO, prédéfinies, ont été publiées et démontrent que l'efficacité de la finérénone est retrouvée de façon comparable dans différents sous-groupes : avec ou sans maladie CV (14), avec ou sans insuffisance cardiaque (15), avec ou sans hypertension artérielle (16), ou encore selon le niveau de contrôle et le traitement du DT2 (17).

Dans FIGARO-DKD (18), après un suivi de 3,4 ans chez 3.686 patients sous finérénone

Figure 1. Catégories des patients inclus dans FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD selon la classification KDIGO

		CATÉGORIES D'ALBUMINURIE (mg albumine/g créatinine)		
		A1 Normal à légèrement augmenté	A2 Modérément augmenté	A3 Sévèrement augmenté
		0-29	30-299	≥ 300 - ≤ 5000
CATÉGORIES DFGe (ml/min/1,73 m ²)	G1	≥ 90		
	G2	60-89		
	G3	45-59		
	G3b	30-44		
	G4	15-29		
	G5	< 15		

FIGARO-DKD RACU ≥ 30 - < 300 mg/g <u>et</u> DFGe ≥ 25 - < 90 ml/min/1,73 m ² RACU ≥ 300 - ≤ 5000 mg/g <u>et</u> DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m ²
FIDELIO-DKD RACU ≥ 30 - < 300 mg/g <u>et</u> DFGe ≥ 25 - < 60 ml/min/1,73 m ² <u>et</u> rétinopathie diabétique RACU ≥ 300 - ≤ 5000 mg/g <u>et</u> DFGe ≥ 25 - < 75 ml/min/1,73 m ²

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé. RACU : rapport albumine sur créatinine urinaire

(dose moyenne 17,5 mg/jour) et 3.666 patients sous placebo, le critère composite CV était significativement moins fréquemment atteint sous finérénone que sous placebo (HR = 0,87; 0,76-0,98; P = 0,03), une différence surtout due à une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR = 0,71; 0,56-0,90). Quant au critère composite rénal, il était également atteint moins souvent dans le groupe finérénone que dans le groupe placebo, cette réduction de 13 % n'atteignant cependant pas le seuil de significativité (Tableau I). La réduction de 32 % de l'albuminurie après 4 mois de traitement par finérénone est, elle, très significative (HR = 0,68 ; 0,65-0,70). Dans une analyse prédéfinie des résultats de FIGARO en fonction du niveau d'albuminurie, la finérénone semblait plus efficace dans le groupe avec albuminurie plus élevée (stade A3 par rapport au stade A2) (19).

FIDELITY ET SES ANALYSES POST HOC

FIDELITY est une analyse combinée de FIGARO-DKD et FIDELIO-DKD, ce qui permet d'augmenter la puissance statistique et renforce donc les conclusions tirées des études individuelles. Elle confirme un effet bénéfique, sta-

tistiquement significatif, sur tous les critères de jugement à visée «rénale» (20, 21) (Tableau I). Après la publication de FIDELITY dans l'European Heart Journal en 2022, plusieurs sous-analyses s'en sont suivies en 2023.

Les effets positifs de la finérénone sur le critère composite rénal sont observés de façon comparable dans différents sous-groupes : que les patients présentent ou non une maladie CV athéroscléreuse (22), qu'ils présentent ou non une obésité (23), qu'ils soient traités ou non par un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (24). Les effets positifs rénaux de la finérénone ont également été observés indépendamment du niveau d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) à l'inclusion, de la variabilité de l'HbA_{1c} en cours d'étude, de la durée du DT2 et de l'utilisation d'insuline (25).

Dans une analyse préspecifiée, la protection rénale de la finérénone opère indépendamment du niveau de DFGe (P interaction = 0,62) ou du niveau de l'albuminurie (P interaction = 0,67) à l'inclusion. Il n'en reste pas moins que l'efficacité de la finérénone dans cette analyse est nettement plus évidente dans le groupe avec une albuminurie supérieure à 300 mg/g (26). Chez les patients avec MRC sévère (stade 4, DFGe < 30 mL/min/1,73 m², sous-groupe de 890 individus), l'albuminurie et la vitesse de

Tableau I. Caractéristiques et principaux résultats dans FIGARO, FIDELIO et FIDELITY

	FIDELIO (13)	FIGARO (18)	FIDELITY (20)
N (finérénone/placebo)	2.833/2841	3.686/3666	6.519/6.507
Suivi médian (années) (IQR)	2.6	3.4	3,0 [2,3 ; 3,8]
Critères principaux d'inclusion			
DFGe (ml/min/1,73m ²) et RACU (mg/g)	RACU entre 30 et 300 et DFGe entre 25 et 60 ou RACU entre 300 et 5.000 et DFGe entre 25 et 75	RACU entre 30 et 300 et DFGe entre 25 et 90 ou RACU entre 300 et 5.000 et DFGe ≥ 60	Combinaison des critères de FIDELIO et FIGARO
Principales caractéristiques à l'inclusion			
Âge (ans)	65,6 ± 9,1	64,1 ± 9,8	64,8 ± 9,5
Durée du diabète (années)	16,8 ± 8,8	14,5 ± 8,5	15,4 ± 8,7
Hémoglobine glyquée (%)	7,7 ± 1,3	7,7 ± 1,4	7,7 ± 1,4
Pression artérielle systolique (mmHg)	138,0 ± 14,4	135,8 ± 14,0	136,7 ± 14,2
DFGe (ml/min/1,73m ²)	44,3 ± 12,6	67,8 ± 21,7	57,6 ± 21,7
DFGe ≥ 60 (%)	11,6	61,7	39,9
45 ≤ DFGe < 60 (%)	33,5	20,9	26,4
25 ≤ DFGe < 45 (%)	52,5	17,0	32,5
RACU (mg/g) (médiane [IQR])	852 [446 ;1634]	308 [108 ;740]	515 [198 ; 1147]
30 ≤ RACU < 300 (%)	12,1	46,4	31,5
300 ≥ RACU (%)	87,5	50,7	66,7
Kaliémie (mmol/L)	4,37 ± 0,46	4,33 ± 0,43	4,35 ± 0,44
Principaux résultats «rénaux»			
Composite (déclin du DFGe ≥ 40 %, insuffisance rénale terminale, décès d'une cause rénale)	0,82 (0,73-0,93)	0,87 (0,76-1,01)	0,85 (0,77-0,93)
Déclin du DFGe ≥ 40 %	0,81 (0,72-0,92)	0,87 (0,75-1,00)	0,84 (0,76-0,92)
Insuffisance rénale terminale (greffe, dialyse ou DFGe < 15 ml/min/1,73m ²)	0,87 (0,72-1,05)	0,72 (0,49-1,05)	0,84 (0,71-0,99)
Dialyse ou greffe	0,86 (0,67-1,10)	0,64 (0,41-0,995)	0,80 (0,64-0,99)
DFGe < 15 ml/min/1,73m ²	0,82 (0,67-1,01)	0,71 (0,43-1,16)	0,81 (0,67-0,98)
Composite (déclin du DFGe ≥ 57 %, insuffisance rénale terminale, décès d'une cause rénale)	0,76 (0,65-0,90)	0,77 (0,60-0,99)	0,77 (0,67-0,88)
Déclin du DFGe ≥ 57 % (*)	0,68 (0,55-0,82)	0,76 (0,58-1,00)	0,70 (0,60-0,83)

En gras : résultats significatifs.

(*) Un déclin du DFGe ≥ 57 % correspond à un doublement de la créatininémie, critère souvent utilisé dans d'autres essais investiguant la protection rénale.

DFGe : débit de filtration glomérulaire (en ml/min/1,73m²) ; HR : Hazard Ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95 % ; IQR : interquartile. MRC : maladie rénale chronique ; RACU : rapport albumine sur créatinine urinaire (en mg/g).

décroissance du DFGe sont réduites dans le groupe finérénone par rapport au groupe placebo (27).

Dans une analyse en intention de traiter de la population de FIDELITY, la finérénone, en comparaison au placebo, réduit significativement le taux de mortalité toute cause (HR 0,82; 0,70-0,96; P = 0,014) et la mortalité CV (HR

0,82; 0,67-0,99; P = 0,040), y compris la mort subite, chez les patients avec DT2 et ce, dans un large spectre de MRC, indépendamment du niveau de DFGe et d'albuminurie (28).

Enfin, dans une analyse exploratoire de FIDELITY susceptible de générer de nouvelles hypothèses, il est apparu une moindre progression de la rétinopathie diabétique non prolifé-

rante dans le sous-groupe traité par finérénone par rapport à celui sous placebo (29). Cependant, ces résultats concernent un nombre limité de patients et d'événements; ils doivent donc être confirmés dans une étude plus large, si possible dans un essai contrôlé centré sur la rétinopathie diabétique.

ÉTUDES EN VIE RÉELLE

Un travail a essayé de cerner quelle proportion de la population américaine suivie dans la «National Health and Nutrition Examination Survey» (NHANES 2009-2018) rentrait dans les critères d'inclusion de FIDELIO-CKD et FIGARO-CKD. Les auteurs concluent que ces deux essais cliniques reflètent une large proportion de la population américaine avec un DT2 et une MRC en vraie vie. En fait, plus de deux millions d'américains seraient éligibles (et sans doute davantage compte tenu du fait que la recherche d'une albuminurie est insuffisamment pratiquée en routine clinique aux Etats-Unis) et pourraient donc tirer un bénéfice d'un traitement par finérénone comme rapporté dans ces deux études (30).

L'étude FINE-REAL (NCT05348733) est une étude internationale prospective observationnelle sensée recruter environ 5.500 adultes avec un DT2 et une MRC dans approximativement 200 sites (dont le CHU Liège) répartis dans 22 pays (dont la Belgique). L'étude devrait se terminer en 2027. Elle a comme objectif principal de décrire les modalités thérapeutiques des patients traités par finérénone en routine clinique correspondant à la vraie vie. Les objectifs secondaires concernent, d'une part, la sécurité d'emploi de la finérénone, d'autre part, l'impact de cet antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes sur l'utilisation des ressources des systèmes de santé et ses effets sur la rétinopathie (apparition *de novo* ou aggravation d'une atteinte préalable) (31). Ce dernier critère d'efficacité a été sélectionné suite aux résultats encourageants sur la rétinopathie rapportés dans une analyse *post hoc* exploratoire de FIDELITY, comme déjà mentionné (29).

COMBINAISON DE LA FINÉRÉNONE AVEC UNE GLIFLOZINE (iSGLT2)

Les gliflozines ont démontré, ces dernières années, une néphroprotection chez les patients avec MRC, qu'ils présentent un DT2 ou non (6). Elles sont de plus en plus prescrites non

seulement chez les patients avec insuffisance cardiaque, mais aussi chez les patients avec MRC (32). Dans les recommandations KDIGO (33), les gliflozines sont placées en deuxième ligne (après les bloqueurs du système rénine-angiotensine) et la finérénone en troisième ligne. Dès lors, il est intéressant de se poser la question de l'apport éventuel de la finérénone chez les patients avec DT2 déjà traités par un iSGLT2 (8). Dans une sous-analyse de FIDELIO-CKD, la réduction de l'albuminurie et la protection cardiorénale observées avec la finérénone *versus* placebo ont été comparables chez les patients DT2 traités ou non par un iSGLT2, avec la réserve que peu de personnes recevaient une gliflozine dans cette étude (seulement 259 individus, soit 4,6 %). Néanmoins, et de façon intéressante, moins d'événements d'hyperkaliémie avec la finérénone ont été rapportés chez les patients traités par gliflozine à l'inclusion (8,1 % *versus* 18,7 % si pas de gliflozine) (34). Ces résultats ont été confirmés dans une sous-analyse de FIDELITY sur une plus grande cohorte (877 personnes, soit 6,7 %, sous iSGLT2i à l'inclusion et 1.113, soit 8,5 %, ayant initié un traitement par gliflozine en cours d'étude) (35). En ce qui concerne le critère composite rénal, le HR comparant le groupe finérénone *versus* placebo était de 0,80 (0,69-0,92) sans iSGLT2 et 0,42 (0,16-1,08) avec iSGLT2 (P interaction = 0,19, non significatif).

Une étude récente a estimé le bénéfice d'une combinaison finérénone-iSGLT2 chez des patients avec DT2 et MRC à partir des données des essais cliniques FIDELIO-DKD, CREDENCE et DAPA-CKD et d'une cohorte en vie réelle. Les auteurs concluent que, par rapport à un traitement comprenant uniquement un bloqueur du système rénine-angiotensine, l'ajout de la combinaison finérénone-gliflozine résulterait en un gain de 6,7 années (essais cliniques) et 6,3 années (cohorte en vie réelle) avant la survenue du critère composite rénal primaire. Dans un scénario plus conservateur, tenant compte d'une moins bonne observance et d'une efficacité moins prononcée de la combinaison, le gain reste significatif et est estimé à 2,5 années (36).

Une étude, dénommée CONFIDENCE, est actuellement en cours pour évaluer spécifiquement la sécurité et l'efficacité d'une combinaison finérénone-empagliflozine par rapport à une monothérapie chez des patients avec DT2 et MRC déjà traités par un bloqueur du système rénine-angiotensine, avec comme critère de jugement principal la réduction de l'albuminurie (37).

PROFIL DE SÉCURITÉ/TOLÉRANCE DE LA FINÉRÉNONE

D'une façon générale, le profil de sécurité/tolérance de la finérénone est comparable à celui du placebo dans les deux grandes études précitées. Le nombre d'effets indésirables, de tous types ou sévères, était équivalent dans les deux groupes, et notamment la survenue d'une insuffisance rénale aiguë. Comme avec tous les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes, il convient cependant de surveiller le risque d'hyperkaliémie. Rappelons que les deux études avaient exclu les patients avec une kaliémie > 4,8 mmol/L. Dans FIDELIO-DKD (13), la kaliémie est plus élevée de 0,23 mmol/L dans le groupe finérénone, avec un maximum atteint à 4 mois et une concentration stabilisée par la suite. Une kaliémie supérieure à 5,5 et 6,0 mmol/L a été retrouvée, respectivement, dans 21,7 % et 4,5 % des cas dans le groupe finérénone contre 9,8 % et 1,4 % dans le groupe placebo. Le risque d'hyperkaliémie sous finérénone a été bien analysé dans un article spécifiquement dévolu à cette complication potentielle (38). Ce travail a ciblé les patients les plus à risque d'hyperkaliémie (notamment, kaliémie plus élevée à l'inclusion, DFGe abaissé, albuminurie élevée, co-administration d'un bêta-

bloquant) tout en épinglant certains moyens de la limiter (par exemple, co-administration d'un diurétique ou d'une gliflozine). De même, dans FIGARO-DKD (18), davantage d'épisodes d'hyperkaliémie ont été observés sous finérénone que sous placebo (10,8 % *versus* 5,3 %). La kaliémie était plus élevée en moyenne de 0,16 mmol/L dans le groupe finérénone, avec un maximum atteint à 1 mois et une concentration qui restait stable dans le reste du suivi. Dans les deux études, le nombre de patients chez qui le traitement par finérénone a dû être interrompu en raison d'une hyperkaliémie a été faible et aucun décès sur hyperkaliémie n'a été déploré. Le risque d'hyperkaliémie, comme attendu, est plus élevé en cas de DFGe bas. Ainsi, l'interruption pour hyperkaliémie concernait 2,4 % sous finérénone *versus* 0,8 % sous placebo chez les patients avec un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² et, respectivement, 0,6 % *versus* 0,3 % chez ceux avec un DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² (39). Chez les patients avec la MRC la plus sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²), l'hyperkaliémie est aussi plus fréquente sous finérénone que sous placebo (26 % *versus* 13 %), mais toujours avec une nécessité relativement rare d'interrompre le traitement (3 % *versus* 2 %) (27). Il est intéressant de noter que le risque d'hyperkaliémie pourrait être réduit si la finérénone est associée à un iSGLT2 (gliflozine) (34).

Figure 2. Proposition de protocole pour la gestion de la kaliémie lors d'un traitement par finérénone

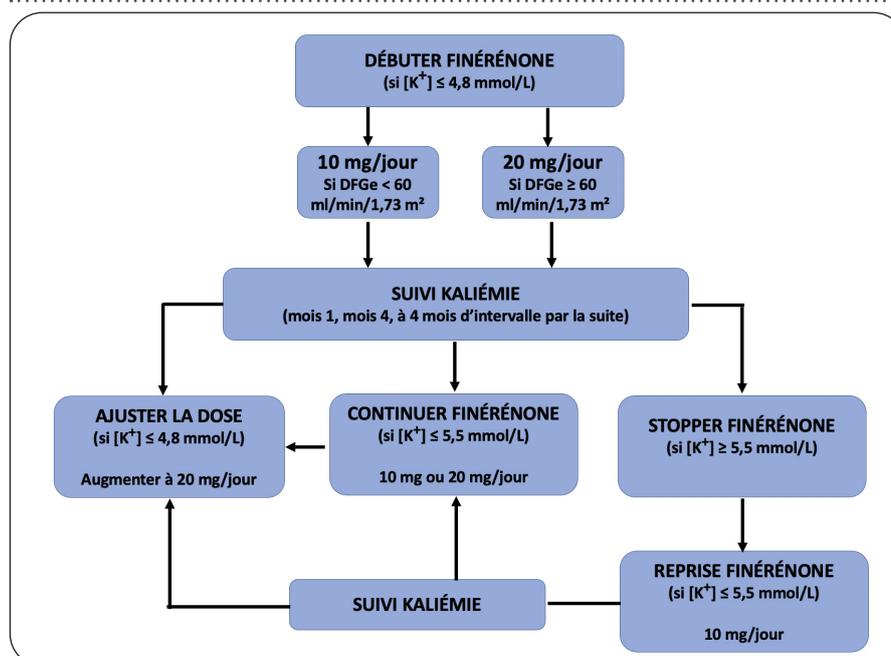


Figure librement adaptée de la référence (39), avec un seuil de kaliémie de 4,8 mmol/L au lieu de 5,0 mmol/L pour débuter un traitement par finérénone. DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé.

Des conseils pratiques ont été publiés concernant la gestion de la kaliémie chez les patients traités par finérénone (39, 40). D'une façon générale, les mêmes précautions d'utilisation que celles adoptées dans FIDELIO-DKD (38) et FIGARO-DKD sont conseillées. Un protocole de prise en charge est décrit dans la **Figure 2**.

INDICATIONS ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

La finérénone (Kerendia®) a été approuvée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) avec, comme indication, le traitement de la MRC avec albuminurie associée à un DT2 chez l'adulte.

Suite aux résultats positifs rapportés dans les études FIDELIO-CKD et FIGARO-CKD, cet antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes bénéficie maintenant d'un positionnement favorable dans les dernières recommandations des sociétés de diabétologie (ADA : «American Diabetes Association») (41), de cardiologie (ESC : «European Society of Cardiology») (42) et de néphrologie (KDIGO : «Kidney Disease: Improving Global Outcomes») (33). La finérénone occupe dorénavant une place de choix parmi les quatre piliers de la prise en charge pharmacologique de la MRC associée au DT2, après les inhibiteurs du système rénine-angiotensine et les gliflozines et avant les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (43).

La finérénone fait l'objet d'études complémentaires dans différentes populations d'intérêt comme les patients avec insuffisance cardiaque, les personnes avec un diabète de type 1 et néphropathie, ou encore, les patients avec une maladie rénale non diabétique. Au terme de ces études en cours, si elles donnent des résultats positifs, il est possible que les indications reconnues actuellement soient étendues à d'autres populations.

En Belgique, la finérénone est remboursée actuellement dans les conditions suivantes qui s'inspirent, en fait, des critères d'inclusion dans l'étude FIDELIO (les conditions correspondant à celles de l'étude FIGARO seront analysées en 2024), à savoir :

- chez les patients atteints d'un DT2 qui présentent une MRC basée sur un DFGe compris entre 25 et < 60 ml/min/1,73 m² (stades KDIGO 3 et 4) **ET**
- soit une albuminurie persistante et sévère (entre 300 et 5.000 mg/g créatinine);

- soit une albuminurie persistante et modérée (entre 30 et < 300 mg/g créatinine) **ET** un antécédent d'une rétinopathie diabétique (reflet d'une autre atteinte d'organe).

En outre, le bénéficiaire doit remplir les conditions suivantes :

- avoir reçu un traitement antérieur pendant au moins 4 semaines avec un bloqueur du système rénine-angiotensine (IECA ou ARA2);
- ne pas être diagnostiqué comme souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (HFrEF, classes NYHA II à IV);
- ne pas prendre simultanément d'autres antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes ni des diurétiques d'épargne potassique;
- avoir une concentration de potassium sérique ≤ 4,8 mmol/L.

Le remboursement est accordé pour une période de 392 jours au maximum, renouvelable dans les mêmes conditions.

CONCLUSIONS

La finérénone (Kerendia®) est un nouvel antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes qui a prouvé une néphroprotection chez les patients avec DT2 et MRC compliquée d'une albuminurie. Elle offre également une protection cardiovasculaire, notamment une réduction du risque d'insuffisance cardiaque, dans cette population. Son profil de sécurité est bon, mais la kaliémie doit être surveillée. La finérénone (Kerendia®) est remboursée, sous conditions, dans le traitement de la MRC avec albuminurie chez le patient avec DT2, en ajout à un bloqueur du système rénine-angiotensine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Delanaye P, Dubois B, Cavalier E, et al. Approche diagnostique de la maladie rénale chronique. *Rev Med Liege* 2022;**77**:249-52.
2. Bovy C, Delanaye P, Joret F, et al. Nouveautés thérapeutiques en néphrologie : 10 ans d'avancées. *Rev Med Liege* 2020;**75**:336-43.
3. Delanaye P, de Seigneux S. Finérénone : une nouvelle avancée sur le chemin de la néphroprotection. *Rev Med Suisse* 2022;**18**:1534-8.
4. Morelle J, Demoulin N, Jadoul M. La finérénone : vers une meilleure protection cardiovasculaire et rénale dans la maladie rénale chronique associée au diabète de type 2. *Louvain Med* 2023;**142**:163-72.
5. Girerd S, Soulie M, Barrera-Chimal J, et al. Antagonistes du récepteur minéralocorticoïde - Une nouvelle option thérapeutique dans la maladie rénale diabétique. *Med Sci (Paris)* 2023;**39**:335-43.

6. Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 chez les patients avec insuffisance rénale chronique : des essais cliniques aux recommandations et perspectives en pratique clinique. *Rev Med Liege* 2021;**76**:186-94.
7. Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 et bloqueurs du système rénine-angiotensine. Similitudes, différences et complémentarité. *Rev Med Liege* 2022;**77**:18-24.
8. Philips JC, Radermecker RP. Finérénone combinée à une gliflozine pour optimiser la protection cardio-rénale: état de la question. *Rev Med Suisse* 2023;**19**:1503-6.
9. Rastogi A, Weir MR. Multimodal efforts to slow the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2023;**37**:108515.
10. Frampton JE. Finerenone: first approval. *Drugs* 2021;**81**:1787-94.
11. Barrera-Chimal J, Lima-Posada I, Bakris GL, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease - mechanistic and therapeutic effects. *Nat Rev Nephrol* 2022;**18**:56-70.
12. Yao L, Liang X, Wang P. Therapeutic perspective: evolving evidence of nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2023;**324**:E531-E41.
13. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;**383**:2219-29.
14. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2021;**143**:540-52.
15. Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:996-1005.
16. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes with finerenone in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Hypertension* 2022;**79**:2685-95.
17. Rossing P, Burgess E, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes according to baseline HbA1c and insulin use: an analysis from the FIDELIO-DKD study. *Diabetes Care* 2022;**45**:888-97.
18. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;**385**:2252-63.
19. Ruilope LM, Pitt B, Anker SD, et al. Kidney outcomes with finerenone: an analysis from the FIGARO-DKD study. *Nephrol Dial Transplant* 2023;**38**:372-83.
20. 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. *Eur Heart J* 2022;**43**:474-84.
21. Adamson C, Jhund PS. Bringing FIDELITY to the estimate of treatment effects of finerenone in chronic kidney disease due to type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2022;**43**:485-7.
22. Filippatos G, Anker SD, Pitt B, et al. Finerenone efficacy in patients with chronic kidney disease, type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;**9**:85-93.
23. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. The impact of obesity on cardiovascular and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes treated with finerenone: *Post hoc* analysis of the FIDELITY study. *Diabetes Obes Metab* 2023;**25**:2989-98.
24. Rossing P, Agarwal R, Anker SD, et al. Finerenone in patients across the spectrum of chronic kidney disease and type 2 diabetes by glucagon-like peptide-1 receptor agonist use. *Diabetes Obes Metab* 2023;**25**:407-16.
25. McGill JB, Agarwal R, Anker SD, et al. Effects of finerenone in people with chronic kidney disease and type 2 diabetes are independent of HbA_{1c} at baseline, HbA_{1c} variability, diabetes duration and insulin use at baseline. *Diabetes Obes Metab* 2023;**25**:1512-22.
26. Bakris GL, Ruilope LM, Anker SD, et al. A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int* 2023;**103**:196-206.
27. Sarafidis P, Agarwal R, Pitt B, et al. Outcomes with finerenone in participants with stage 4 CKD and type 2 diabetes: a FIDELITY subgroup analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;**18**:602-12.
28. Filippatos G, Anker SD, August P, et al. Finerenone and effects on mortality in chronic kidney disease and type 2 diabetes: a FIDELITY analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023;**9**:183-91.
29. Rossing P, Garweg JG, Anker SD, et al. Effect of finerenone on the occurrence of vision-threatening complications in patients with non-proliferative diabetic retinopathy: Pooled analysis of two studies using routine ophthalmological examinations from clinical trial participants (ReFineDR/DeFineDR). *Diabetes Obes Metab* 2023;**25**:894-8.
30. Chiu N, Aggarwal R, Bakris GL, et al. Generalizability of FIGARO-DKD and FIDELIO-DKD trial criteria to the US population eligible for finerenone. *J Am Heart Assoc* 2022;**11**:e025079.
31. Desai NR, Navaneethan SD, Nicholas SB, et al. Design and rationale of FINE-REAL: A prospective study of finerenone in clinical practice. *J Diabetes Complications* 2023;**37**:108411.
32. Scheen AJ, Lancellotti P, Delanaye P, et al. Inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) : aux confins de la diabétologie, la cardiologie, la néphrologie et... la médecine générale. *Rev Med Liege* 2023;**78**:476-83.
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022;**102**:S1-S127.
34. Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, et al. Finerenone in predominantly advanced CKD and type 2 diabetes with or without sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy. *Kidney Int Rep* 2022;**7**:36-45.
35. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: the FIDELITY analysis. *Diabetes Care* 2022;**45**:2991-8.
36. Heerspink HJL, Vart P, Jongs N, et al. Estimated lifetime benefit of novel pharmacological therapies in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A joint analysis of randomized controlled clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2023;**25**:3327-36.
37. Green JB, Mottl AK, Bakris G, et al. Design of the COmbination effect of Finerenone and Empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes using a UACR Endpoint study (CONFIDENCE). *Nephrol Dial Transplant* 2023;**38**:894-903.
38. Agarwal R, Joseph A, Anker SD, et al. Hyperkalemia risk with finerenone: results from the FIDELIO-DKD trial. *J Am Soc Nephrol* 2022;**33**:225-37.
39. Wanner C, Fioretto P, Kovesdy CP, et al. Potassium management with finerenone: Practical aspects. *Endocrinol Diabetes Metab* 2022;**5**:e360.
40. Ortiz A, Alcazar Arroyo R, Casado Escribano PP, et al. Optimization of potassium management in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes on finerenone. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2023;**16**:519-31.
41. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;**46**:S191-S202.
42. Marx N, Federici M, Schutt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;**44**:4043-140.
43. Naaman SC, Bakris GL. Diabetic nephropathy: update on pillars of therapy slowing progression. *Diabetes Care* 2023;**46**:1574-86.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be