

## Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis

*Rajiv Agarwal, Gerasimos Filippatos, Bertram Pitt, Stefan D Anker, Peter Rossing, Amer Joseph, Peter Kolkhof, Christina Nowack, Martin Gebel, Luis M Ruilope, George L Bakris* FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators

**Publication** : Eur Heart J. 2022 Feb 10;43(6):474-484.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777> - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35023547>

**Mots-clés** : finérénone, antagoniste stéroïdien des récepteurs minéralocorticoïdes, outcome cardiovasculaire, outcome rénal

### Introduction

La finérénone, un nouvel antagoniste non-stéroïdien des récepteurs aux minéralocorticoïdes a montré un potentiel intérêt dans la cardio et néphroprotection des patients diabétiques. FIDELITY est une analyse poolée des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD.

### Méthodes

Les études FIDELIO-DKD (7437 patients suivis pour une période médiane de 3,4 ans) et FIGARO-DKD (5734 patients suivis pour une période médiane de 2,6 ans), 2 études de phase III, multicentriques, randomisées, en double aveugle ont comparé des patients diabétiques atteints de MRC sous dose maximale tolérée d'inhibiteurs du SRA traités par finérénone contre placebo. L'outcome primaire pour FIDELIO-DKD était un critère composite rénal (délai IRT, baisse de 40% du DFG, décès d'origine rénal) et l'outcome secondaire un critère composite cardio-vasculaire (délai pour décès CV, IDM, AVC, hospitalisation pour insuffisance cardiaque). Pour FIGARO-DKD, c'est l'inverse avec un outcome primaire cardiovasculaire et un outcome secondaire rénal. FIDELITY est une analyse poolée de ces 2 études. Les résultats sont analysés grâce à un modèle à risques proportionnels de Cox.

### Résultats

13026 patients (68,1% de patients caucasiens et 4 % d'afro-américains) sont inclus avec un suivi médian de 3 ans. L'âge moyen est de 64.7 ans. Le DFG moyen initial est de 57.6 mL/min/1.73m<sup>2</sup> et l'UPCR médian de 515 mg/g (> à 300 mg/g chez 66,7% des patients). Seuls 1.2% des patients ont un DFG inférieur à 25 mL/min/1.73m<sup>2</sup> à l'inclusion alors que 39,9% des patients ont un DFG > 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Des iSGLT2 étaient utilisés chez 6,7% des patients et dans les 2 études les patients devaient avoir une kaliémie inférieure à 4,8 mmol/l à l'inclusion. Le critère composite CV survient chez 825 (12.7%) des patients recevant la finérénone et 939 (14.4%) des patients sous placebo (HR 0.86, IC95% 0.78-0.95, p=0.0018). Le critère composite rénal survient

chez 360 (5.5%) des patients sous finérénone et 465 (7.1%) sous placebo (HR 0.77, IC95%, 0.67-0.88,  $p=0.0002$ ). La baisse du niveau de l'UPCR après 4 mois de traitement était 32% plus basse dans le groupe finérénone par rapport au groupe placebo. L'arrêt du traitement pour hyperkaliémie survient chez 1.7% des patients dans le groupe finérénone contre 0.6% avec placebo. Une hyperkaliémie grave est survenue chez 1.1% des patients dans le groupe finérénone et 0.2% dans le groupe placebo.

### Points forts

- Puissance de l'étude
- Effet positif sur le critère composite rénal et cardiovasculaire
- Réduction de l'albuminurie

### Points faibles

- Très faible proportion de patients d'ethnie afro-américain, patients ayant souvent une MRC d'aggravation plus rapide et davantage porteurs de variants APOL1
- Statistiques réalisées par le sponsor
- Patients avec kaliémie initiale  $>4,8$  mmol/l exclus de l'étude
- Patients avec protéinuries initiales modérées (albuminurie 1 gr/gr en moyenne)
- DFG moyen initial très élevé 57.6 ml/min ce qui correspond peu aux patients suivis en néphrologie, seulement 1,2% des patients avec  $DFG < 25$  ml/min
- Demi-vie de la finérénone très courte (**2 heures**) et posologie d'une prise par jour, un effet rebond quotidien paraît inéluctable avec un blocage non optimal du nyctémère, douteux pour une molécule à visée cardio-néphroprotectrice
- Nombre de personnes à traiter pour éviter un événement rénal est de **60** comparé à **19** pour la dapagliflozine soit 3 fois plus
- Absence de différences de mortalité toutes causes et d'hospitalisations entre les 2 groupes
- Outcome cardiovasculaire composite est en faveur de la finérénone essentiellement grâce à la baisse des insuffisances cardiaques mais non significatif pour IDM, AVC et décès d'origine CV
- Hyperkaliémie grave chez **1,1%** du groupe finérénone et arrêt définitif pour hyperkaliémie chez 1,7% des patients alors que le DFG initial est élevé et les patients avec kaliémie pré traitement  $>4.8$  mmol/l sont exclus
- Quasiment aucun effet de la finérénone sur la pression artérielle

### Conclusion

La finérénone, premier antagoniste non stéroïdien du RM évalué à grande échelle semble et démontre un intérêt inférieur aux iSGLT2 dans la cardio-néphroprotection. D'autres antagonistes non stéroïdiens du RM comme l'esaxérénone avec effet anti-hypertenseur ou l'apararénone sont en cours d'évaluation.

**Dr Thomas Lamy pour la commission Néphrologie clinique de la SFNDT**