

## A meta-analysis of GFR slope as a surrogate endpoint for kidney failure

*Lesley A Inker, Willem Collier, Tom Greene, Shiyuan Miao, Juhi Chaudhar, Gerald B. Appel, Sunil V. Badve, Fernando Caravaca-Fontán, Lucia Del Vecchio, Jürgen Floege, Marian Goicoechea, Benjamin Haaland, William G. Herrington, Enyu Imai, Tazeen H. Jafar, Julia B. Lewis, Philip K. T. Li, Bart D. Maes, Brendon L. Neuen, Ronald D. Perrone, Giuseppe Remuzzi, Francesco P. Schena, Christoph Wanner, Jack F. M. Wetzels, Mark Woodward, Hidde J. L. Heerspink & the CKD-EPI Clinical Trials Consortium*

**Nature Medicine (2023), <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02418-0>**

**Mots-clés :** débit de filtration glomérulaire, maladie rénale chronique, défaillance rénale, méta-analyse, essais cliniques randomisés

### Introduction

Dans les essais cliniques randomisés, l'évaluation des interventions visant à ralentir la progression de la maladie rénale chronique (MRC) repose principalement sur le temps de survenue de l'un (ou du composite) des événements suivants : démarrage d'un traitement de suppléance, passage du débit de filtration glomérulaire estimé (DFG) en dessous de 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, changement relatif du DFG (déclin de 57%, 40%, ou 30% par rapport à la valeur initiale).

L'obtention d'une puissance statistique suffisante pour mettre en évidence l'effet d'une intervention sur ces critères de jugement clinique survenant tardivement au cours de la MRC ne peut se faire qu'au prix d'un suivi extrêmement long, ce qui est difficilement envisageable. En pratique, les essais sont donc restreints aux patients rapidement progressseurs ou à un stade déjà avancé de la MRC, alors même qu'un nombre d'interventions sont probablement plus efficaces quand appliquées précocement.

Compte tenu que le déclin du DFG précède la défaillance rénale dans toutes les étiologies de la MRC, l'utilisation de la pente du DFG comme critère de substitution (surrogate) est plausible biologiquement. De plus, des données épidémiologiques confortent l'existence d'une association étroite de la pente du DFG avec la survenue de défaillance rénale chez des sous-groupes de patients définis par le sexe, l'âge, et l'existence de comorbidités. Enfin, un travail antérieur du même groupe incluant 47 études avait démontré que l'effet des traitements sur la pente du DFG était prédictif de l'effet des traitements sur les critères de jugement clinique. Afin d'éteindre ces constats à un spectre plus large d'interventions et de patients, la présente étude a eu comme objectif d'évaluer la relation entre l'effet des interventions sur la pente du DFG et l'effet de ces mêmes interventions sur les critères de jugement clinique.

## Matériels et méthodes

Revue systématique et méta-analyse d'essais cliniques randomisés portant sur la progression de la MRC (pas de date minimale rapportée ; date maximale, Avril 2020). Les critères d'inclusion sont :

- essai chez l'adulte
- DFG >15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> à l'inclusion
- suivi supérieur à 12 mois, et premier suivi effectué au plus tard à 12 mois
- mesure quantitative d'albuminurie ou de protéinurie
- nombre d'évènements minimal (dépendant de l'étiologie de la MRC)
- ayant évalué les évènements suivants : démarrage d'un traitement de suppléance, doublement de la créatinine, 40% ou 30% de déclin du DFG par rapport à l'inclusion.

L'évolution du DFG dans chaque étude a été modélisée avec des modèles conjoints à effet aléatoire partagé. Ces modèles sont constitués de deux sous-modèles : l'un linéaire mixte, pour le DFG longitudinal, et l'autre de Cox à risques proportionnels, pour le temps de survenue du décès ou du démarrage d'un traitement de suppléance (censure informative). Les auteurs ont considéré une évolution potentiellement non linéaire du DFG (fonction spline) dans les premiers 3 mois après démarrage d'intervention (phase aiguë), et linéaire ensuite (phase chronique). L'effet des interventions ont ensuite été évalués sur :

- la pente totale, soit la différence estimée entre le DFG à la randomisation et celui à 3 ans (analyse de sensibilité sur la pente moyenne estimée à 2 ans)
- la pente chronique, soit la différence estimée entre le DFG à 3 mois de suivi et celui à 3 ans (analyse de sensibilité sur la pente moyenne estimée à 2 ans).

Une méta-régression bayésienne a été utilisée pour étudier la relation entre l'effet des interventions sur la pente du DFG (totale et chronique) et l'effet des interventions sur le critère clinique (démarrage d'un traitement de suppléance, passage du DFG en dessous de 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, doublement de la créatinine).

## Résultats

Un total de 66 comparaisons de traitements (68 essais cliniques, 186 316 participants) ont été analysés. Le taux de déclin moyen du DFG sur 3 ans était estimé à -3,18 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, avec une différence moyenne entre les groupes intervention et témoin de 0,35 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (intervalle de confiance à 95%, 0,13 à 0,57), en faveur du groupe intervention. L'effet des interventions sur les critères de jugement clinique était fortement associé à l'effet sur la pente totale de DFG (médiane du coefficient de détermination (R<sup>2</sup>) de 0,97, intervalle de crédibilité à 95%, 0,82 à 1,00), et plus modestement associé à l'effet sur la pente chronique de DFG (R<sup>2</sup> 0,55, intervalle de crédibilité à 95%, 0,25 à 0,77). Dans les deux cas, l'effet de l'intervention sur le critère de jugement clinique paraissait expliqué par l'effet sur la pente de DFG (l'intervalle de crédibilité à 95% de l'intercept de la méta-régression incluant 0). En revanche, quand l'effet

sur la pente à 2 ans était utilisé, la relation était plus faible ( $R^2$  0,87 pour la pente totale, intervalle de crédibilité à 95%, 0,64 à 0,97), et une part non négligeable de l'effet sur le critère de jugement clinique restait inexpliqué par l'effet sur la pente : intercept de la méta régression de -0.11, intervalle de crédibilité à 95%, -0.17 à -0.06. La probabilité postérieure de démontrer un bénéfice clinique, en d'autres termes, d'obtenir des estimations de hazard ratios strictement inférieures à 1, variait selon la différence de pente de DFG et la taille hypothétique de l'étude : pour une différence de pente totale de 0.75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> sur 3 ans, cette probabilité était 100% avec un essai incluant 800 participants, et de 97% pour un essai incluant 400 personnes ; pour une différence de pente totale de 0.5 mL/min/1,73m<sup>2</sup> sur 3 ans, cette probabilité était 98% et 91%, respectivement.

Ces résultats ont été, dans la plupart, similaires chez les sous-groupes définis par la sévérité de la MRC (DFG < ou ≥60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, ratio albuminurie sur créatinurie >30 mg/g), ou par groupe de maladies (MRC, diabète, maladies glomérulaires, maladies cardiovasculaires).

### Points forts

- Inclusion d'un grand nombre d'essais cliniques randomisés, avec des interventions, groupes de maladies, et sévérité de la MRC divers.
- Modélisation de l'évolution du DFG qui prend en compte la censure informative et l'hétéroscédasticité du DFG intra- et inter-participant.
- Utilisation des données au niveau individuel et de la méta-régression bayésienne (diminution de l'influence des erreurs d'échantillonnage dans le poids des études), ce qui contribue à limiter des corrélations fallacieuses pouvant émerger de l'utilisation des mêmes valeurs de DFG pour caractériser la pente et le critère de jugement clinique.

### Points faibles

- La médiane de suivi des essais cliniques étant de 3 ans, la valeur des pentes de DFG à plus long terme en tant que critère de substitution n'a pas pu être évaluée.
- La probabilité postérieure de démontrer un bénéfice clinique peut ne pas être transposable à des interventions ou des populations non évaluées dans les essais cliniques considérés dans la présente étude.
- Le DFG a été estimé à partir de la créatinine ; son utilisation comme critère de substitution dans des essais ciblant la composition corporelle ou les apports diététiques peut être limitée.

### Conclusion

La pente totale du DFG à 3 ans peut être un critère de substitution valide dans les études d'intervention sur la progression de la MRC.

**Natalia ALENCAR DE PINHO, pour la commission d'épidémiologie de la SFNDT**