

Summary of Research: Cardiovascular and Kidney Outcomes With Finerenone in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease—The FIDELITY Pooled Analysis

Karin Humle¹, Boris Klanger², Peter Kolkhof³, Sylvia E. Rosas^{4,5}, Peter Rossing^{6,7}, Eugene Wright⁸, Nichole Jefferson⁹

¹Patient author, Vallensbæk Strand, Denmark; ²LäkarGruppen, Källgatan 10, 722 11 Västerås, Sweden;

³Research and Early Development, Cardiovascular Precision Medicines, Bayer AG, Aprather Weg 18a, 42113, Wuppertal, Germany; ⁴Joslin Diabetes Center, Boston, MA, USA; ⁵Harvard Medical School, Boston, MA, USA;

⁶Steno Diabetes Center Copenhagen, Borgmester Ib Juuls Vej 83, 2730 Herlev, Denmark; ⁷Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Blegdamsvej 3b 33.5, DK-2200 Copenhagen, Denmark; ⁸South Piedmont Area Health Education Center, Charlotte, NC, USA; ⁹Patient author, Dallas, TX, USA

Corresponding author: Boris Klanger

Email: boris.klanger@ptj.se

Contents:

Chinese Translation (中文)	2
Japanese Translation (日本語)	6
German Translation (Deutsch)	10
Spanish Translation (Español)	14
Brazilian-Portuguese Translation (Português)	18
French Translation (Français)	22



研究总结：2型糖尿病相关慢性肾脏病患者接受非奈利酮治疗后的心血管及肾脏结局——FIDELITY 汇总分析

Karin Humle · Boris Klanger · Peter Kolkhof · Sylvia E. Rosas · Peter Rossing · Eugene Wright · Nichole Jefferson

Received: February 23, 2024 / Accepted: April 16, 2024
© The Author(s) 2024

摘要

2型糖尿病（T2D）相关慢性肾脏病（CKD）患者有CKD进展和肾衰竭的风险。本文系对FIDELITY汇总分析的总结，该分析纳入的两项临床试验（FIDELIO-DKD和FIGARO-DKD）旨在研究非奈利酮治疗T2D相关CKD患者的疗效和安全性。对这两项研究的数据进行合并分析后发现，与服用安慰剂的患者相比，在标准

治疗药物的基础上服用非奈利酮的患者发生心血管事件的风险降低了14%，发生肾脏事件的风险降低了23%。此外，服用非奈利酮的患者更容易出现高钾血症，但临床影响较小，可防可控。

本文提供图文摘要及所有内容的翻译（中文，日语，德语，西班牙语，巴西葡萄牙语和法语）。

关键词：心血管疾病；慢性肾脏病；非奈利酮；2型糖尿病

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01591-w>.

K. Humle
Patient Author, Vallensbæk Strand, Denmark

B. Klanger (✉)
LäkarGruppen, Källgatan 10, 722 11 Västerås,
Sweden
e-mail: boris.klanger@ptj.se

P. Kolkhof
Research and Early Development, Cardiovascular
Precision Medicines, Bayer AG, Aprather Weg 18a,
42113 Wuppertal, Germany

S. E. Rosas
Joslin Diabetes Center, Boston, MA, USA

S. E. Rosas
Harvard Medical School, Boston, MA, USA

P. Rossing
Steno Diabetes Center Copenhagen, Borgmester Ib
Juels Vej 83, 2730 Herlev, Denmark

P. Rossing
Department of Clinical Medicine, University
of Copenhagen, Blegdamsvej 3b 33.5,
2200 Copenhagen, Denmark

E. Wright
South Piedmont Area Health Education Center,
Charlotte, NC, USA

N. Jefferson
Patient Author, Dallas, TX, USA

关键总结要点

FIDELITY汇总分析合并分析了两项类似的，非奈利酮在2型糖尿病（T2D）相关慢性肾脏病（CKD）患者中的安慰剂对照3期研究的疗效和安全性数据。

在标准治疗药物的基础上服用非奈利酮显著降低了T2D合并各种严重程度的CKD患者出现具有临床意义的肾脏和心血管结局的风险。

与安慰剂相比，非奈利酮更常导致高钾血症，但在大多数情况下无需停止治疗即可控制。

数字化特征

为便于理解，本文发表时附带数字化特征，包括图文摘要和所有内容的翻译（中文，日语，德语，西班牙语，巴西葡萄牙语和法语）。如需查看本文的数字化特征，请访问 <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.25610169>。

背景

本文总结了FIDELITY汇总分析的结果^[1]。慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）相关2型糖尿病（type 2 diabetes, T2D）患者有发生肾衰竭，心血管（cardiovascular, CV）事件以及死于肾脏和CV病因的风险。肾脏，心脏和血管中的盐皮质激素受体（mineralocorticoid receptor, MR）活性增加会导致过度炎症反应和纤维化，从而推动CKD和CV疾病的进展。一种名为非奈利酮的非甾体MR拮抗剂可以阻断MR。FIDELITY分析汇总了两项随机临床试验的数据，以获得更有力的证据，证明非奈利酮的安全性以及对T2D相关CKD患者的肾脏和CV结局的影响。

研究方法

受试者为T2D相关CKD成年患者，估算的肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate, eGFR：肾功能的指标）大于等于25 ml/min/1.73 m²，尿白蛋白/肌酐比值（UACR：肾损伤的指标）大于等于30 mg/g，血清钾浓度不超过4.8 mmol/L。大多数受试者都在服用标签内最大耐受剂量的血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEi）或血管紧张素受体阻滞剂（angiotensin receptor blocker, ARB）。

受试者接受了口服非奈利酮（10 mg或20 mg，每日一次）或安慰剂，外加标准治疗药物（ACEi或ARB）。6.7%的受试者服用了钠-葡萄糖共转运蛋白2（sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2）抑制剂。自从FIDELIO和FIGARO临床试验设计以来，SGLT2抑制剂已成为CKD合并T2D的一种治疗方案。

研究人员分析了受试者首次出现组合事件（复合事件）中的一起事件所经过的时长。CV复合结局为CV死亡，非致死性心肌梗塞（myocardial infarction, MI），非致死性卒中或因心力衰竭住院（heart failure, HHF）。肾脏复合结局为肾衰竭，eGFR从研究开始持续下降大于等于57%（持续4周或更长时间），或死于肾脏原因。肾衰竭的定义为终末期肾病（end-stage kidney disease, ESKD）或eGFR持续下降至15 ml/min/1.73 m²以下，ESKD的定义为患者开始接受慢性透析（90天或以上）或肾脏移植。在安全性分析中，研究人员对发生或加重的副作用进行了监测。进行数据分析前已对该分析的统计学分析计划给予说明（预先设定）。

分析结果

总计对13,026例受试者中位随访了3年。

心血管结局

与接受安慰剂的受试者相比，接受非奈利酮的受试者发生CV复合结局的风险降低了14%。非奈利酮组和安慰剂组分别有12.7%和14.4%的受试者发生了CV事件 ($P=0.0018$)。与接受安慰剂的受试者相比，接受非奈利酮的受试者发生HHF的风险降低了22%。接受非奈利酮的受试者中有3.9%出现HHF，而接受安慰剂的受试者中有5%出现HHF ($P=0.003$) (图1)。

肾脏结局

与接受安慰剂的受试者相比，接受非奈利酮的受试者发生肾脏复合结局的风险降低了23%。非奈利酮组和安慰剂组分别有5.5%和7.1%的受试者发生了肾脏事件 ($P=0.0002$)。

与接受安慰剂的受试者相比，接受非奈利酮的受试者在 ≥ 4 周内eGFR持续下降 $\geq 57\%$ 的风险降低了30%，ESKD风险降低了20% (分别为 $P<0.0001$ 和 $P=0.040$ ；未预先设定)。在4个月时，与接受安慰剂的患者

相比，接受非奈利酮的患者的UACR平均变化比研究开始时低32%。

安全性分析

接受非奈利酮的患者中有31.6%出现了严重的副作用，而接受安慰剂的患者中有33.7%出现了严重的副作用。与接受安慰剂的受试者(6.9%)相比，接受非奈利酮的受试者(14%)发生高钾血症(血清钾 >5.5 mmol/l)的比例更高。接受非奈利酮的患者(1.7%)比接受安慰剂(0.6%)的患者较常出现导致永久停药的高钾血症，但均较低。且未发现死亡病例，导致住院的病例仅占0.9%。

讨论

上述结果表明，非奈利酮能够安全有效地减少T2D合并各种严重程度CKD患者的CV事件和肾衰竭结局。与安慰剂相比，使用非奈利酮可将发生CV事件的风险降低14%，肾脏事件的风险降低23%。非奈利酮适用于降低T2D相关CKD成人患者发生eGFR持续下降，ESKD，CV死亡，非致死

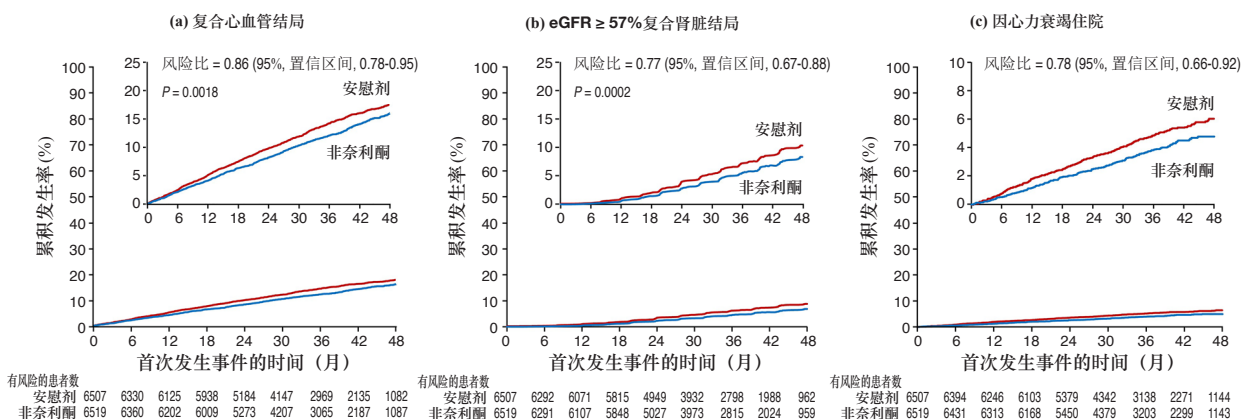


图1疗效结局心血管复合事件(a)，肾脏复合事件(b)和因心力衰竭住院(c)发生的时间。这些图表显示了非奈利酮治疗组和安慰剂治疗组患者发生事件(a, b或c)的风险随时间的变化情况。累积发生率=新事件数除以治疗组中总例数。首次发生事件的时间=至首次事件发生所经过的时间(月)。风险比(HR)=发生事件的风险。HR < 1表示发生事件的风险降低，HR = 1表示两组发生事件的风险相

同，HR > 1表示发生事件的风险增加(例如，HR为0.86相当于与安慰剂组相比，非奈利酮组的风险降低了14%)。有风险的患者数=仍有发生事件风险的例数。95%置信区间=HR在指定HR范围内的95%的确定性。有关心血管和肾脏复合结局的完整描述，请参阅原始文章。根据CC-BY-NC许可^[1]，以上图表可在发表文章中免费重复使用。

性MI以及HHF的风险。该分析的局限性在于排除了没有蛋白尿的CKD受试者，亦未纳入足够的黑人受试者。

结论

与安慰剂相比，在标准治疗药物的基础上服用非奈利酮降低了T2D合并各种严重程度的CKD患者出现临床上严重的CV和肾脏结局的风险。

Medical Writing and Editorial Assistance. Medical writing assistance was provided by Charlotte Maddocks of Envision Pharma Group, funded by Bayer Corporation. Envision Pharma Group's services complied with international guidelines for Good Publication Practice (GPP4).

Author Contributions. Boris Klanger, Eugene Wright, Peter Rossing, Sylvia E. Rosas, Peter Kolkhof, Nichole Jefferson, and Karin Humle contributed to writing and reviewing the manuscript and take full responsibility for the integrity of the article content.

Funding. The journal's Rapid Service Fee was funded by Bayer Corporation. The authors did not receive any honoraria for this summary of research article.

Declarations

Conflict of interest. Boris Klanger: Received grants for cooperation with the following companies during the past 5 years: NovoNordisk, Boehringer Ingelheim, Bayer, AstraZeneca, Pfizer, Lilly, Abbott, Sanofi, Amgen, Amarin, Teva, Region Västmanland, Novartis. Eugene Wright: Bayer advisor, consultant, and speaker; Boehringer Ingelheim advisor, consultant, and speaker; GSK consultant and speaker. Sylvia

Rosas: Received research funds from and on advisory boards for Bayer and AstraZeneca. Nichole Jefferson: Bayer consultant. Karin Humle: No conflicts of interest. The disclosure information for Peter Rossing and Peter Kolkhof have not changed compared to the original article—for their disclosure information, please see the original article.

Ethical Approval. This article is based on previously published studies and does not contain any new studies with human participants or animals performed by any of the authors. Please see the referenced article for ethics relating to the original study.

Open Access. This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

参考文献

1. 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(6):474–84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>.



研究の概要：2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者におけるフィネレノンの心血管および腎アウトカム—FIDELITY統合解析

Karin Humle · Boris Klanger · Peter Kolkhof · Sylvia E. Rosas · Peter Rossing · Eugene Wright · Nichole Jefferson

Received: February 23, 2024 / Accepted: April 16, 2024
© The Author(s) 2024

要約

2型糖尿病 (T2D) を合併する慢性腎臓病 (CKD) 患者には、CKDの進行や腎不全のリスクがあります。本論文は、T2Dを合併するCKD患者におけるフィネレノンの安全性と有効性を検討するために実施された2つの臨床試験 (FIDELIO-DKDおよびFIGARO-DKD) を含むFIDELITY統合解析の要約です。これら2つの研究データを統合解析したところ、標準治療に加えてフィネレノンを投与した群では、プラセボを投与した群に比べて心血管イベントのリスクが14%減少し、腎イベントのリスクが23%減少することが分かりました。また、フィネレノンを投与した患者は血中カリウムが高くなる傾向がみられましたが、ほとんどの場合は管理可能でした。

本論文には、全内容のグラフィカル・アブストラクトと翻訳 (中国語、日本語、ドイツ語、スペイン語、ブラジル・ポルトガル語、フランス語) が掲載されています。

補足情報 オンライン版には、以下の補足資料が含まれています。<https://doi.org/10.1007/s13300-024-01591-w>

K. Humle
Patient Author, Vallensbæk Strand, Denmark
B. Klanger (✉)
LäkarGruppen, Källgatan 10, 722 11 Västerås, Sweden
e-mail: boris.klanger@ptj.se

P. Kolkhof
Research and Early Development, Cardiovascular
Precision Medicines, Bayer AG, Aprather Weg 18a,
42113 Wuppertal, Germany

S. E. Rosas
Joslin Diabetes Center, Boston, MA, USA

S. E. Rosas
Harvard Medical School, Boston, MA, USA

キーワード: 心血管疾患 ; 慢性腎臓病 ; フィネレノン ; 2型糖尿病

デジタル論文

本論文は、論文の理解を容易にするため、全内容のグラフィカル・アブストラクトと翻訳 (中国語、日本語、ドイツ語、スペイン語、ブラジル・ポルトガル語、フランス語) を含むデジタル論文で掲載されています。このデジタル論文をご覧になるには、次のサイトにアクセスしてください。<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.25610169>

背景

本論文は、FIDELITY統合解析の結果の概要です[1]。2型糖尿病 (T2D) を合併する慢性腎臓病 (CKD) 患者は、腎不全、心血管 (CV) イベント、腎臓死およびCV死のリスクがあります。腎臓、心臓、血管におけるミネラルコルチコイド受容体 (MR) 活性の亢進は、過剰な炎症と線維症を引き起こし、CKDおよびCV疾患の進行を促進する可能性があります。MRは、フィネレノンという非ステロイド性MR拮抗薬に

P. Rossing
Steno Diabetes Center Copenhagen, Borgmester Ib
Juuls Vej 83, 2730 Herlev, Denmark

P. Rossing
Department of Clinical Medicine, University
of Copenhagen, Blegdamsvej 3b 33.5,
2200 Copenhagen, Denmark

E. Wright
South Piedmont Area Health Education Center,
Charlotte, NC, USA

N. Jefferson
Patient Author, Dallas, TX, USA

要約のポイント

FIDELITY統合解析は、2型糖尿病（T2D）を合併する慢性腎臓病（CKD）患者を有する患者を対象としたフィネレノンの2つの類似するプラセボ対照第3相臨床試験から得られた有効性と安全性のデータを統合解析したものです。

T2Dを合併する幅広い重症度のCKD患者において、標準治療にフィネレノンを上乗せした場合、臨床上重要な腎および心血管リスクを著しく減少させました。

高カリウム血症はフィネレノン群の方がプラセボ群よりも高頻度で発現しましたが、ほとんどの場合、治療を中止することなく管理可能でした。

よってブロックされます。T2Dを合併したCKD患者におけるフィネレノンの腎およびCVアウトカムに対する安全性と効果について、より確実なエビデンスを得るため、2つの無作為化臨床試験のデータを含むFIDELITY統合解析を実施しました。

研究方法

参加者は、推算糸球体濾過量（eGFR：腎機能マーカー）が25mL/分/1.73m²以上、尿中アルブミン/血清クレアチニン比（UACR：腎障害マーカー）が30mg/g以上、血清カリウム値が4.8mmol/L以下のCKDを合併したT2Dの成人患者でした。ほとんどの患者が、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEi）またはアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）のいずれかの最大忍容量を投与中でした。

患者は、経口フィネレノン（10mgまたは20mg、1日1回）またはプラセボのいずれかと、標準治療薬（ACEiまたはARB）を投与されました。ナトリウム-グルコース共輸送体-2（SGLT2）阻害薬は6.7%の患者が併用していました。FIDELIOとFIGAROの臨床試験が設計されて以来、SGLT2阻害薬はCKDとT2Dに対する治療選択肢となっています。

研究者らは、すべてのイベント（複合イベント）のうちいずれかが最初に発現するまでの期間を解析しました。CV複合アウトカムは、CV死、非致死的心筋梗塞（MI）、非致死の脳卒中、心不全による入院（HHF）でした。腎複合アウトカムは、腎不全の発症、試験開始時から4週間以上にわたる57%以上の持続的なeGFRの低下、または腎臓死でした。腎不全は末期腎不全（ESKD）または持続するeGFRの15mL/min/1.73m²未満の低下と定義し、ESKDは慢性

透析（90日以上）を開始または腎移植を受けた患者と定義しました。安全性解析では、研究者らは発現または悪化した副作用をモニターしました。本解析の統計解析計画は、データ解析前に記述されました（事前規定あり）。

解析結果

全体として、13,026例の患者が中央値で3年間追跡調査されました。

心血管アウトカム

フィネレノンを投与した群は、プラセボを投与した群と比較して、CV複合アウトカムの発現リスクが14%減少しました。CVイベントは、フィネレノン群で12.7%、プラセボ群で14.4%発現しました（ $p=0.0018$ ）。フィネレノン群は、プラセボ群と比較して、HHFリスクが22%減少しました。HHFは、プラセボ群では5%の患者で発現したのに対し、フィネレノン群では3.9%の患者で発現しました（ $p=0.003$ ）（図1）。

腎アウトカム

フィネレノンを投与した群は、プラセボを投与した群と比較して、腎複合アウトカムの発現リスクが23%減少しました。腎イベントは、フィネレノン群で5.5%、プラセボ群で7.1%発現しました（ $p=0.0002$ ）。フィネレノン群は、プラセボ群と比較して、4週間にわたる57%以上の持続的なeGFRの低下リスクが30%減少し、ESKDリスクが20%減少しました（それぞれ、 $p<0.0001$ および $p=0.040$ 、事前規定なし）。投与4ヵ月後におけるUACRの試験開始からの平均変化は、プラセボ群と比較して、フィネレノン群で32%低下しました。

安全性解析

重篤な副作用は、フィネレノン群の31.6%の患者、プラセボ群の33.7%の患者に発現しました。高カリウム血症（血清カリウム >5.5 mmol/L）は、プラセボ群（6.9%）よりもフィネレノン群（14%）で高頻度に発現しました。治療中止に至った高カリウム血症は、プラセボ群（0.6%）よりもフィネレノン群（1.7%）で高頻度にみられましたが、致死的なケースはなく、入院に至ったケースは0.9%でした。

ディスカッション

これらの結果は、T2Dを合併する幅広い重症度のCKD患者において、フィネレノンの安全性およびCVイベントと腎不全のアウトカムを減少させる有効性を支持するものです。フィネレノン投与は、プラセボ投

与に比べ、CVイベントのリスクを14%減少させ、腎イベントのリスクを23%減少させました。フィネレノンは、T2Dを合併したCKDの成人患者において、持続的なeGFR低下、ESKD、CV死、非致死性MI、HHFのリスクを減少させることが示されています。本解析の限界は、アルブミン尿のないCKD患者を除外した点、黒人患者が十分に含まれていない点でした。

結論

T2Dを合併する幅広い重症度のCKD患者において、標準治療にフィネレノンを上乗せした場合、プラセボと比較して臨床重要なCVおよび腎アウトカムのリスクを低減しました。

メディカルライティングおよび編集協力 医学的な著述はEnvision Pharma GroupのCharlotte Madlocksが担当し、バイエル社より助成を受けました。Envision Pharma Groupのサービスは、Good Publication Practice (GPP4)の国際ガイドラインに準拠しています。

著者の貢献 Boris Klanger、Eugene Wright、Peter Rossing、Sylvia E. Rosas、Peter Kolkhof、Nichole Jefferson、Karin Humleは原稿の執筆と校閲に貢

献し、論文内容の完全性について全責任を負います。

資金提供 本誌のRapid Service Feeは、バイエル社からの資金提供によるものです。著者らは、本研究論文に対していかなる謝礼も受け取っていません。

宣言

利益相反 Boris Klanger：過去5年間に以下の企業と協力のための助成金を受領：Novo-Nordisk、Boehringer Ingelheim、Bayer、AstraZeneca、Pfizer、Lilly、Abbott、Sanofi、Amgen、Amarin、Teva、Region Västmanland、Novartis。Eugene Wright：Bayerアドバイザー、コンサルタント、講演者；Boehringer Ingelheimアドバイザー、コンサルタント、講演者；GSKコンサルタント、講演者。Sylvia Rosas：Bayer社およびAstraZeneca社から研究資金を受領。Nichole Jefferson：Bayerコンサルタント。Karin Humle：利益相反なし。Peter RossingとPeter Kolkhofの開示情報は、原著論文と変更ありません。開示情報については、原著論文を参照してください。

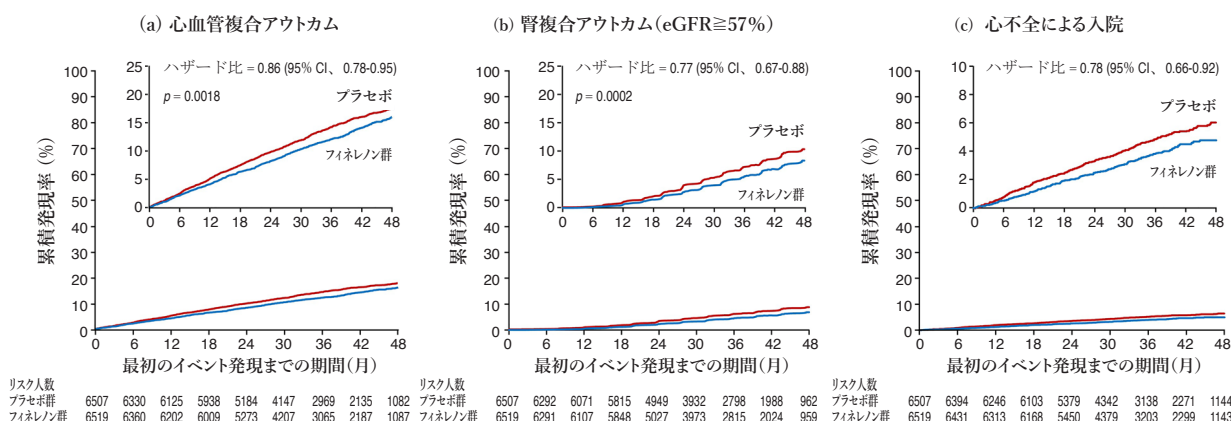


図1(a)心血管複合イベント、(b)腎複合イベント、(c)心不全による入院について、有効性に関するアウトカム発現までの期間。これらの図はフィネレノン群とプラセボ群の患者について、イベント (a, b, c) が発現するリスクの経時的変化を示しています。累積発現率=新たなイベントの発現数を治療群の総数で割ったもの。最初のイベント発現までの期間=最初のイベントが発現するまでに要した期間 (月)。ハザード比 (HR) = イベント発現リスク。HR < 1はイベント発現リスクの減少、HR = 1

は両群でイベント発現リスクが同じ、HR > 1はイベント発現リスクの増加を示します (すなわち、HR = 0.86の場合、プラセボ群に対するフィネレノン群の14%のリスク減少に相当します)。リスク人数=イベントを経験するリスクがある患者の数。95%信頼区間 (CI) = HRが指定された区間内に95%の確率で含まれる。心血管と腎の複合アウトカムの詳細については、原著論文を参照してください。図は、CC-BY-NCライセンス[1]に基づいて、出版物での自由な再利用が可能です。

倫理的承認 本論文は過去に発表された研究に基づくものであり、著者らによるヒト被験者や動物を用いた新たな研究は含まれていません。元の研究に関連する倫理については、参照論文をご覧ください。

オープンアクセス この論文は、Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License に基づいてライセンスされており、原著者および出典への適切なクレジットを示し、クリエイティブ・コモンズ・ライセンスへのリンクを提供し、変更が加えられた場合はそれを示す限り、いかなる媒体や形式においても、非営利的な使用、共有、翻案、配布、複製を許可します。本論文に掲載されている画像やその他の第三者の素材は、素材へのクレジット表記に別段の記載がない限り、記事のクリエイティブ・コモンズ・ライセンスに含まれていま

す。論文の素材がクリエイティブ・コモンズ・ライセンスに含まれておらず、あなたの意図する利用が法的規制によって許可されていない場合、または許可された利用を越える場合は、著作権者から直接許可を得る必要があります。このライセンスのコピーをご覧になるには、次のサイトにアクセスしてください。<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

参考文献

1. 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(6):474–84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>.



ZUSAMMENFASSUNG DER FORSCHUNGSERGEBNISSE

Zusammenfassung der Forschungsergebnisse: Kardiovaskulärer und renaler Nutzen von Finerenon bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung – Die gepoolte FIDELITY-Analyse

Karin Humle · Boris Klanger[✉] · Peter Kolkhof · Sylvia E. Rosas · Peter Rossing · Eugene Wright ·
Nichole Jefferson

Eingegangen: 23. Februar 2024/Angenommen: 16. April 2024
© Die Autoren 2024

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes (T2D) und chronischer Nierenerkrankung (CKD) besteht das Risiko einer Progression der CKD und eines Nierenversagens. Hierbei handelt es sich um eine Zusammenfassung der gepoolten FIDELITY-Analyse, bei der zwei klinische Studien (FIDELIO-DKD und FIGARO-DKD) zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Finerenon bei Patienten mit T2D und CKD durchgeführt wurden. Die Daten aus diesen beiden Studien wurden zusammengefasst und analysiert. Es wurde festgestellt, dass Patienten, die Finerenon zusätzlich zur Standardtherapie einnahmen, ein um 14% reduziertes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis und ein um 23% reduziertes Risiko für ein nierenbedingtes Ereignis im Vergleich zu Patienten

aufwiesen, die Placebo einnahmen. Die Patienten, die Finerenon nahmen, hatten mit höherer Wahrscheinlichkeit einen höheren Kaliumspiegel im Blut, der meist behandelbar war.

Eine grafische Zusammenfassung und Übersetzungen des gesamten Inhalts (Chinesisch, Japanisch, Deutsch, Spanisch, brasilianisches Portugiesisch, Französisch) stehen für diesen Artikel zur Verfügung.

Schlagwörter: Herz-Kreislauf-Erkrankung; Chronische Nierenerkrankung; Finerenon; Typ-2-Diabetes

DIGITALE MERKMALE

Dieser Artikel wurde mit digitalen Funktionen veröffentlicht, einschließlich einer grafischen Zusammenfassung und Übersetzungen des gesamten Inhalts (Chinesisch, Japanisch, Deutsch, Spanisch, brasilianisches Portugiesisch, Französisch), um das Verständnis des Artikels zu erleichtern. Die digitalen Funktionen für diesen Artikel finden Sie unter <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.25610169>.

Ergänzende Informationen Die Online-Version umfasst Begleitmaterial, das unter <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01591-w> verfügbar ist

K. Humle
Patientin und Autorin, Vallensbæk Strand, Dänemark
B. Klanger (✉)
LäkarGruppen, Källgatan 10, 722 11 Västerås,
Schweden
E-Mail: boris.klanger@ptj.se
P. Kolkhof
Forschungs- und Entwicklungszentrum, Bayer AG, Aprather
Weg 18a, 42113 Wuppertal, Deutschland
S. E. Rosas
Joslin Diabetes Center, Boston, MA, USA
S. E. Rosas
Harvard Medical School, Boston, MA, USA

P. Rossing
Steno Diabetes Center Kopenhagen, Borgmester Ib Juuls Vej
83, 2730 Herlev, Dänemark
P. Rossing
Klinik für Klinische Medizin, Universität Kopenhagen,
Blegdamsvej 3b 33.5,
2200 Kopenhagen, Dänemark
E. Wright
South Piedmont Area Health Education Center,
Charlotte, NC, USA
N. Jefferson
Patientin und Autorin, Dallas, TX, USA

Zusammenfassung der wichtigsten Punkte

In der gepoolten FIDELITY-Analyse wurden die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus zwei ähnlichen placebokontrollierten klinischen Studien der Phase 3 mit dem Medikament Finerenon bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) und Typ-2-Diabetes (T2D) zusammengefasst und analysiert.

Die zusätzliche Gabe von Finerenon zur Standardtherapie reduzierte bei Patienten mit T2D und einem breiten Spektrum von CKD-Schweregraden das Risiko klinisch signifikanter renaler und kardiovaskulärer Ergebnisse deutlich.

Eine Hyperkaliämie trat unter Finerenon häufiger auf als unter Placebo, war aber in den meisten Fällen behandelbar, ohne die Behandlung abzubrechen.

HINTERGRUND

Dieser Artikel fasst die Ergebnisse der gepoolten FIDELITY-Analyse [1] zusammen. Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) und Typ-2-Diabetes (T2D) haben ein Risiko für Nierenversagen, kardiovaskuläre (CV) Ereignisse und Tod aufgrund von renalen und kardiovaskulären Ursachen. Die erhöhte Aktivität des Mineralokortikoidrezeptors (MR) in den Nieren, im Herz und in den Blutgefäßen kann zu übermäßiger Entzündung und Fibrose führen, die die CKD- und CV-Krankheitsprogression antreibt. Die MR werden durch einen nichtsteroidalen MR-Antagonisten namens Finerenon blockiert. Die FIDELITY-Analyse poolte Daten aus zwei randomisierten klinischen Studien, um solidere Nachweise der Sicherheit und Wirkung von Finerenon auf die renalen und CV-Ergebnisse bei Patienten mit T2D und CKD zu erhalten.

UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Die Teilnehmer waren Erwachsene mit CKD und T2D mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR: ein Marker für die Nierenfunktion) von mindestens 25 mL/min/1,73 m², einer Albuminurie (Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio, UACR: ein Marker für Nierenschäden) von mindestens 30 mg/g und einem maximalen Serum-Kaliumspiegel von 4,8 mmol/l. Die meisten Studienteilnehmer nahmen

die maximal verträgliche Dosis eines Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACEi)-Hemmer oder eines Angiotensin-Rezeptor-Blockers (ARB) ein.

Die Studienteilnehmer erhielten entweder Finerenon oral (10 oder 20 mg einmal täglich) oder Placebo plus Standardtherapie (ACE oder ARB). Natrium-Glukose-CoTransporter-2-(SGLT2-)Inhibitoren wurden von 6,7% der Studienteilnehmer eingenommen. Seit dem Design der klinischen Studien FIDELIO und FIGARO haben sich SGLT2-Inhibitoren zu einer therapeutischen Option für CKD und T2D entwickelt.

Die Forscher analysierten die Zeitspanne, bis eine einer Kombination (Zusammensetzung) von Ereignissen zuerst eintrat. Das kombinierte CV-Ergebnis war CV-Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt (MI), nichttödlicher Schlaganfall oder Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung (HHF). Das kombinierte renale Ergebnis war das Auftreten von Niereninsuffizienz, eine anhaltende Abnahme der eGFR um 57% oder mehr ab Studienbeginn über 4 oder mehr Wochen oder Tod aufgrund renaler Ursachen. Niereninsuffizienz wurde definiert als terminale Nierenerkrankung (ESKD) oder eine anhaltende Abnahme der eGFR auf weniger als 15 mL/min/1,73 m², und eine ESKD wurde definiert als ein Patient, der eine chronische Dialyse beginnt (für 90 Tage oder länger) oder eine Nierentransplantation hat. In der Sicherheitsanalyse überwachten die Forscher Nebenwirkungen, die auftraten oder sich verschlechterten. Der statistische Analyseplan für diese Analyse wurde vor der Analyse der Daten beschrieben (vordefiniert).

ANALYSEERGEBNISSE

Insgesamt wurden 13.026 Studienteilnehmer über einen Median von 3 Jahren nachbeobachtet.

Kardiovaskuläre Ergebnisse

Bei Patienten, die Finerenon erhielten, war das Risiko eines kombinierten CV-Ergebnisses im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten, um 14% reduziert. Ein CV-Ereignis trat bei jeweils 12,7% und 14,4% der Studienteilnehmer in der Finerenon- bzw. Placebo-Gruppe auf ($p = 0,0018$). Bei Patienten, die Finerenon erhielten, war das Risiko einer HHF im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten, um 22% reduziert. Die HHF trat bei 3,9% der Studienteilnehmer auf, die Finerenon erhielten, verglichen mit 5% der Studienteilnehmer, die Placebo erhielten ($p = 0,003$) (Abb. 1).

Renale Ergebnisse

Bei Patienten, die Finerenon erhielten, war das Risiko eines kombinierten renalen Ergebnisses im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten, um 23% reduziert. Ein renales Ereignis trat bei jeweils 5,5% und 7,1% der Studienteilnehmer in der Finerenon- bzw. Placebo-Gruppe auf ($p = 0,0002$).

Studienteilnehmer, die Finerenon erhielten, zeigten ein um 30% reduziertes Risiko für eine anhaltende Abnahme der eGFR von $\geq 57\%$ über ≥ 4 Wochen und ein um 20% reduziertes Risiko einer ESKD im Vergleich zu Studienteilnehmern, die Placebo erhielten ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,040$; nicht vordefiniert). Nach 4 Monaten war die mittlere Veränderung der UACR ab Beginn der Studie bei den mit Finerenon behandelten Patienten um 32% geringer als bei den mit Placebo behandelten Patienten.

Sicherheitsanalyse

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 31,6% der Patienten auf, die Finerenon einnahmen, verglichen mit 33,7% der Patienten, die Placebo einnahmen. Eine Hyperkaliämie (Serumkalium $> 5,5$ mmol/l) trat bei mehr Teilnehmern mit Finerenon (14%) als mit

Placebo (6,9%) auf. Eine Hyperkaliämie, die zu einem dauerhaften Abbruch der Behandlung führte, trat bei Patienten mit Finerenon (1,7%) häufiger auf als mit Placebo (0,6%). Keiner dieser Fälle verlief tödlich, und 0,9% der Fälle führten zu Hospitalisierung.

DISKUSSION

Diese Ergebnisse unterstützen die Sicherheit und Wirksamkeit von Finerenon bei der Reduzierung von CV-Ereignissen und Nierenversagen bei Patienten mit T2D und einem breiten Spektrum von CKD-Schweregraden. Im Vergleich zur Behandlung mit Placebo reduzierte die Behandlung mit Finerenon das Risiko eines CV-Ereignisses um 14% und das Risiko eines renalen Ereignisses um 23%. Finerenon ist angezeigt, um das Risiko einer anhaltenden eGFR-Abnahme, ESKD, CV-Tod, nichttödlichem MI und HHF bei Erwachsenen mit einer CKD in Verbindung mit T2D zu verringern. Die Einschränkungen dieser Analyse waren der Ausschluss von Studienteilnehmern mit CKD, die keine Albuminurie hatten und der nicht ausreichende Einschluss von Studienteilnehmern afrikanischer Abstammung.

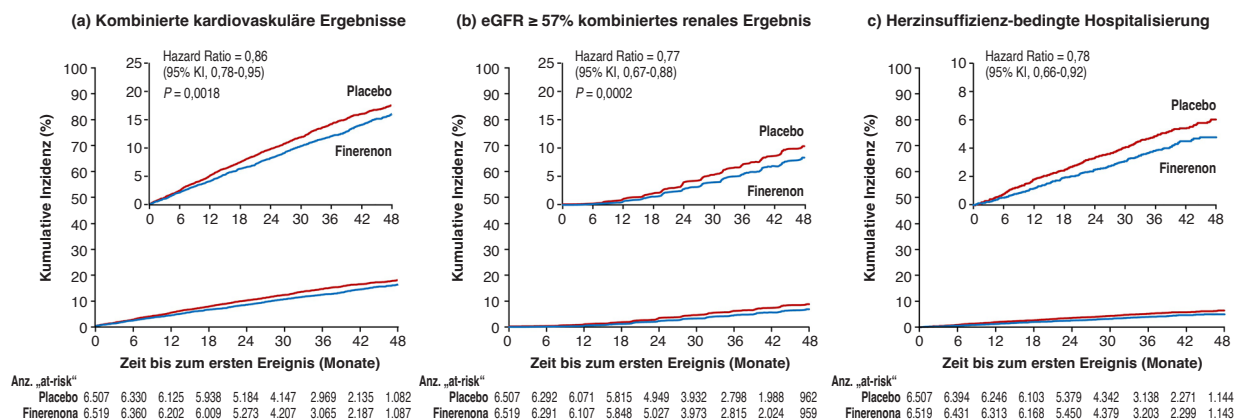


Abb. 1 Zeit bis zur Wirksamkeit bei einem kombinierten kardiovaskulären Ereignis (a), einem kombinierten renalen Ereignis (b) und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung (c). Diese Abbildungen zeigen das sich ändernde Risiko eines Ereignisses (a, b oder c), das im Laufe der Zeit bei Patienten in der Finerenon- und Placebo-Behandlungsgruppe auftritt. Kumulative Inzidenz = Anzahl der neuen Ereignisse geteilt durch die Gesamtzahl der Studienteilnehmer in der Behandlungsgruppe. Zeit bis zum ersten Ereignis = Zeit (Monate), die bis zum ersten Ereignis verstrichen ist. *Hazard Ratio* (HR) = Risiko eines Ereignisses. $HR < 1$ bedeutet ein reduziertes Risiko für das Auftreten eines Ereignisses, $HR = 1$

bedeutet das gleiche Risiko für das Auftreten eines Ereignisses in beiden Gruppen, $HR > 1$ bedeutet ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Ereignisses (d. h. eine HR von 0,86 entspricht einem um 14% reduzierten Risiko in der Finerenon-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe). Anzahl „at-risk“ = Anzahl der Menschen, bei denen das Risiko eines Ereignisses noch besteht. 95% Konfidenzintervall = 95% Sicherheit, dass die HR innerhalb des angegebenen HR-Bereichs liegt. Bitte lesen Sie den Originalartikel für eine vollständige Beschreibung der kombinierten kardiovaskulären und renalen Ergebnisse. Grafiken zur freien Wiederverwendung in Publikationen unter einer CC-BY-NC-Lizenz [1]

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die zusätzliche Gabe von Finerenon zur Standardtherapie reduzierte bei Patienten mit T2D und einem breiten Spektrum von CKD-Schweregraden das Risiko klinisch signifikanter kardiovaskulärer und renaler Ergebnisse im Vergleich zu Placebo deutlich.

Medical Writing und redaktionelle Unterstützung. Die Unterstützung beim Medical Writing erfolgte durch Charlotte Maddocks von der Envision Pharma Group, die von der Bayer Corporation finanziert wurde. Die Dienstleistungen der Envision Pharma Group entsprechen den internationalen Richtlinien für Gute Publikationspraxis (GPP4).

Autorenbeiträge. Boris Klanger, Eugene Wright, Peter Rossing, Sylvia E. Rosas, Peter Kolkhof, Nichole Jefferson und Karin Humle haben beim Schreiben und Überprüfen des Manuskripts beigetragen und übernehmen die volle Verantwortung für die Integrität des Inhalts des Artikels.

Finanzierung. Die Rapid Service Fee des Journals wurde von der Bayer Corporation finanziert. Für diese Zusammenfassung des Forschungsartikels erhielten die Autoren keine Honorare.

Erklärungen

Interessenkonflikt. Boris Klanger: Erhielt Zuschüsse für die Zusammenarbeit mit folgenden Unternehmen in den letzten 5 Jahren: NovoNordisk, Boehringer Ingelheim, Bayer, AstraZeneca, Pfizer, Lilly, Abbott, Sanofi, Amgen, Amarin, Teva, Region Västmanland, Novartis. Eugene Wright: Berater und Redner von Bayer; Berater und Redner von Boehringer Ingelheim; Berater und Redner von GSK. Sylvia Rosas: Erhielt Forschungsgelder von und in Beiräten für Bayer und AstraZeneca. Nichole Jefferson: Beraterin von Bayer. Karin Humle: Keine Interessenkonflikte.

Die Offenlegungsangaben für Peter Rossing und Peter Kolkhof haben sich gegenüber dem Originalartikel nicht geändert – ihre Offenlegungsangaben finden Sie im Originalartikel.

Ethische Genehmigung. Dieser Artikel basiert auf bereits veröffentlichten Studien und enthält keine neuen Studien mit menschlichen Teilnehmern oder Tieren, die von einem der Autoren durchgeführt wurden. Die ethischen Aspekte der ursprünglichen Studie finden Sie im entsprechenden Artikel.

Open Access. Dieser Artikel ist unter einer *Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International* Lizenz lizenziert, die jede nicht-kommerzielle Nutzung, Weitergabe, Anpassung, Verteilung und Reproduktion in jedem Medium oder Format erlaubt, solange Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle entsprechend benennen, einen Link zur *Creative Commons* Lizenz bereitstellen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Bilder oder Materialien Dritter in diesem Artikel sind in der *Creative Commons*-Lizenz des Artikels enthalten, sofern in einer Quellenangabe für das Material nichts anderes angegeben ist. Wenn Material nicht in der *Creative Commons*-Lizenz des Artikels enthalten ist und Ihre geplante Verwendung gesetzlich nicht erlaubt ist oder die erlaubte Nutzung übersteigt, müssen Sie die Erlaubnis direkt beim Rechteinhaber einholen. Eine Kopie dieser Lizenz finden Sie unter <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENZ

1. 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(6):474–84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>.



RESUMEN DE INVESTIGACIÓN

Resumen de investigación: Desenlaces cardiovasculares y renales con finerenona en pacientes con diabetes de tipo 2 y enfermedad renal crónica; análisis conjunto FIDELITY

Karin Humle · Boris Klanger[✉] · Peter Kolkhof · Sylvia E. Rosas · Peter Rossing · Eugene Wright · Nichole Jefferson

Recibido: 23 de febrero de 2024 / Aceptado: 16 de abril de 2024
© Los autores 2024

RESUMEN

Los pacientes con diabetes de tipo 2 (DT2) y enfermedad renal crónica (ERC) corren riesgo de sufrir progresión de la ERC e insuficiencia renal. Se presenta un resumen del análisis conjunto FIDELITY en el que se realizaron dos ensayos clínicos (FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD) para investigar la seguridad y eficacia de finerenona en pacientes con DT2 y ERC. Se combinaron y analizaron los datos de estos dos estudios y se constató que los pacientes que recibieron finerenona añadida al tratamiento habitual tuvieron un riesgo un 14% y un 23% menor de sufrir un evento cardiovascular o renal, respectivamente, que los que recibieron un placebo. Los que recibieron finerenona también tuvieron más probabilidades de presentar hiperpotasemia, aunque fue controlable en la mayoría de los casos.

Información complementaria La versión electrónica contiene material complementario y se encuentra disponible en <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01591-w>.

K. Humle
Autor con aportación de pacientes, Vallensbæk Strand,
Dinamarca
B. Klanger (✉)
LäkarGruppen, Källgatan 10, 722 11 Västerås,
Suecia
Correo electrónico: boris.klanger@ptj.se
P. Kolkhof
Research and Early Development, Cardiovascular Precision
Medicines, Bayer AG, Aprather Weg 18a, 42113 Wuppertal,
Alemania
S. E. Rosas
Joslin Diabetes Center, Boston, Massachusetts, Estados Unidos
S. E. Rosas
Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados
Unidos

Se dispone de un resumen gráfico de este artículo y de traducciones de todo su contenido (al chino, japonés, alemán, español, brasileño-portugués y francés).

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular; enfermedad renal crónica; finerenona; diabetes de tipo 2

CARACTERÍSTICAS DIGITALES

Este artículo se ha publicado con características digitales, lo que incluye un resumen gráfico y traducciones de todo su contenido (al chino, japonés, alemán, español, brasileño-portugués y francés), para facilitar su comprensión. Para ver las características digitales de este artículo, vaya a <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.25610169>.

ANTECEDENTES

En este artículo se resumen los resultados del análisis conjunto FIDELITY [1]. Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y diabetes de tipo 2 (DT2) corren riesgo de sufrir insuficiencia renal, eventos

P. Rossing
Steno Diabetes Center Copenhagen, Borgmester Ib Juuls Vej
83, 2730 Herlev, Dinamarca
P. Rossing
Departamento de Medicina Clínica, Universidad de
Copenhague, Blegdamsvej 3b 33.5,
2200 Copenhague, Dinamarca
E. Wright
South Piedmont Area Health Education Center,
Charlotte, Carolina del Norte, Estados Unidos
N. Jefferson
Autor con aportación de pacientes, Dallas, Texas, Estados
Unidos

Puntos clave resumidos

En el análisis conjunto FIDELITY se combinaron y analizaron los datos de eficacia y seguridad de dos ensayos clínicos de fase 3 y comparativos con placebo similares en los que se evaluó finerenona en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y diabetes tipo 2 (DT2).

Finerenona, añadida al tratamiento habitual, redujo significativamente el riesgo de sufrir eventos renales y cardiovasculares clínicamente relevantes en pacientes con DT2 y ERC de gravedad muy diversa.

Aunque la hiperpotasemia fue más frecuente con finerenona que con el placebo, fue controlable en la mayoría de los casos sin tener que suspender el tratamiento.

cardiovasculares (CV) y muerte por causas renales y CV. El aumento de la actividad de los receptores de mineralocorticoides (RM) en los riñones, el corazón y los vasos sanguíneos puede causar una inflamación y fibrosis excesivas que favorecen la progresión de la ERC y las enfermedades CV. Finerenona, un antagonista no esteroideo de los RM, bloquea los RM. En el análisis FIDELITY se agruparon los datos de dos ensayos clínicos aleatorizados con el fin de obtener pruebas más sólidas de la seguridad y eficacia de finerenona sobre los desenlaces renales y CV en pacientes con DT2 y ERC.

MÉTODOS DEL ESTUDIO

Pudieron participar adultos con ERC y DT2 con una filtración glomerular estimada (TFGe, un marcador de la función renal) ≥ 25 mL/min/1,73 m², una relación albúmina/creatinina urinaria (RACU, un marcador de daño renal) ≥ 30 mg/g y una concentración sérica máxima de potasio de 4,8 mmol/l. La mayoría de los participantes estaban recibiendo la dosis máxima tolerada según la ficha técnica de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA).

Los participantes recibieron finerenona (10 o 20 mg, una vez al día) o un placebo por vía oral más su medicación habitual (IECA o ARA). El 6,7% de los participantes estaban tomando inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Desde el diseño de los ensayos clínicos FIDELIO y

FIGARO, los inhibidores del SGLT2 se han convertido en una opción terapéutica para la ERC y la DT2.

Los investigadores analizaron el tiempo hasta que se produjo el primero de una combinación de eventos (criterio de valoración compuesto). El criterio de valoración CV compuesto constó de: muerte por causas CV, infarto de miocardio (IM) no mortal, evento vascular cerebral no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC). El criterio de valoración renal combinado constó de: aparición de insuficiencia renal, disminución sostenida de la TFGe $\geq 57\%$ desde el comienzo del estudio durante cuatro semanas o más o muerte por causas renales. La insuficiencia renal se definió como la aparición de enfermedad renal terminal (ERT) o una disminución sostenida de la TFGe a menos de 15 mL/min/1,73 m² y la ERT, como el inicio de diálisis crónica (durante 90 días o más) o el trasplante renal. En el análisis de la seguridad, los investigadores vigilaron los efectos secundarios que se produjeron o empeoraron. El plan de análisis estadístico correspondiente a este análisis se describió antes de analizar los datos (especificado de antemano).

RESULTADOS DEL ANÁLISIS

En conjunto, se sometió a seguimiento a 13 026 participantes durante una mediana de tres años.

Desenlaces cardiovasculares

Los participantes que recibieron finerenona presentaron una reducción del riesgo de sufrir un evento del criterio de valoración CV combinado del 14% con respecto a los que recibieron placebo. Se produjo un evento CV en el 12,7% y 14,4% de los participantes que recibieron finerenona y placebo, respectivamente ($p = 0,0018$). Los participantes que recibieron finerenona presentaron una reducción del riesgo de HIC del 22% con respecto a los que recibieron placebo. Se produjo una HIC en el 3,9% y 5% de los participantes que recibieron finerenona y placebo, respectivamente ($p = 0,003$) (Fig. 1).

Desenlaces renales

Los participantes que recibieron finerenona presentaron una reducción del riesgo de sufrir un evento del criterio de valoración renal compuesto del 23% con respecto a los que recibieron placebo. Se produjo un evento renal en el 5,5% y 7,1% de los participantes que recibieron finerenona y placebo, respectivamente ($p = 0,0002$).

Los participantes que recibieron finerenona presentaron una reducción del riesgo de una disminución sostenida de la TFGe $\geq 57\%$ durante cuatro semanas o más del 30% y una reducción del riesgo de ERCT (enfermedad renal crónica terminal) del 20% con respecto a los que recibieron el placebo ($p < 0,0001$ y $p = 0,040$, respectivamente; no especificado de antemano). A los cuatro meses, la variación media de la RACU con respecto al inicio del estudio fue un 32% menor en los pacientes que recibieron finerenona que en los que recibieron el placebo.

Análisis de la seguridad

Se produjeron efectos secundarios graves en el 31,6% y 33,7% de los pacientes tratados con finerenona y placebo, respectivamente. Se produjo hiperpotasemia (potasio sérico $> 5,5$ mmol/l) en más participantes tratados con finerenona (14%) que con placebo (6,9%). La hiperpotasemia que obligó a suspender definitivamente el tratamiento fue más frecuente en los pacientes tratados con finerenona (1,7%) que en los que recibieron el placebo (0,6%). Sin embargo, no hubo casos mortales y motivó la hospitalización en el 0,9% de los casos.

DISCUSIÓN

Estos resultados respaldan la seguridad y eficacia de finerenona para reducir los eventos CV y de insuficiencia renal en pacientes con DT2 y ERC de gravedad muy diversa. El tratamiento con finerenona redujo el riesgo de sufrir un evento CV y renal en un 14% y 23%, respectivamente, con respecto al placebo. Finerenona está indicada para reducir el riesgo de disminución mantenida de la TFGe, ERT, muerte por causas CV, IM no mortal y HIC en adultos con ERC asociada a DT2. Entre las limitaciones de este análisis figuraron la exclusión de participantes con ERC sin albuminuria y la no inclusión de un número suficiente de participantes de raza negra.

CONCLUSIONES

Finerenona, añadida al tratamiento habitual, redujo el riesgo de sufrir desenlaces CV y renales clínicamente relevantes en comparación con el placebo en participantes con DT2 y ERC de gravedad muy diversa.

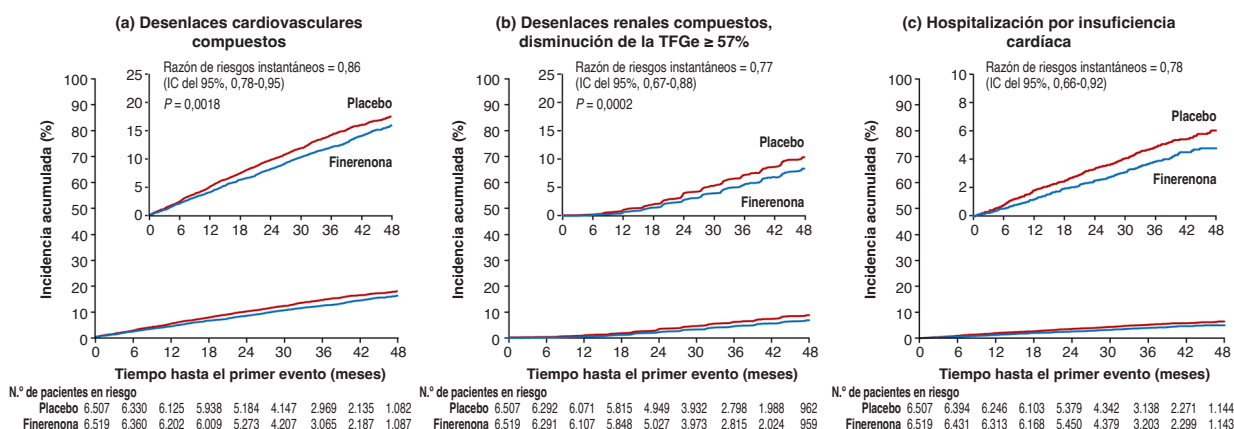


Fig. 1 Tiempo hacia el evento del criterio de valoración compuesto cardiovascular (a), del criterio de valoración compuesto renal (b) y hospitalización por insuficiencia cardíaca (c). En estos gráficos se observa la variación del riesgo de sufrir un evento (a, b o c) que se produce a lo largo del tiempo en los pacientes de los grupos de finerenona y placebo. Incidencia acumulada = número de eventos nuevos dividido entre el número total de sujetos del grupo de tratamiento. Tiempo hasta el primer evento = tiempo (en meses) transcurrido hasta que se produjo el primer evento. *Hazard ratio* (HR) = riesgo de sufrir un evento. Un HR < 1 indica un menor riesgo de sufrir un evento, un HR = 1 indica el mismo riesgo de

sufrir un evento en ambos grupos, un HR > 1 indica un mayor riesgo de sufrir un evento (es decir, un HR de 0,86 corresponde a una reducción del riesgo del 14% en el grupo de finerenona con respecto al de placebo). Número de pacientes en riesgo = número de pacientes que siguen en riesgo de sufrir un evento. Intervalo de confianza del 95% = certeza del 95% de que el HR se encuentra dentro de los límites especificados del HR. Consulte en el artículo original una descripción completa de los desenlaces cardiovasculares y renales combinados. Gráficos disponibles para su reutilización gratuita en publicaciones bajo licencia CC-BY-NC [1]

Redacción médica y ayuda editorial. Charlotte Maddocks, de Envision Pharma Group, prestó ayuda a la redacción médica, con la financiación de Bayer Corporation. Los servicios de Envision Pharma Group cumplieron las directrices internacionales sobre buenas prácticas de publicación (GPP4).

Contribuciones de los autores. Boris Klanger, Eugene Wright, Peter Rossing, Sylvia E. Rosas, Peter Kolkhof, Nichole Jefferson y Karin Humle contribuyeron a la redacción y revisión del manuscrito y asumen la plena responsabilidad por la integridad del contenido del artículo.

Financiación. Bayer Corporation financió el cargo por servicio rápido de la revista. Los autores no recibieron honorarios por este artículo de resumen de investigación.

Declaraciones

Conflictos de intereses. Boris Klanger: recibió subvenciones por cooperar con las siguientes empresas en los últimos cinco años: NovoNordisk, Boehringer Ingelheim, Bayer, AstraZeneca, Pfizer, Lilly, Abbott, Sanofi, Amgen, Amarin, Teva, Region Västmanland y Novartis. Eugene Wright: asesora, consultora y conferenciante de Bayer; asesora, consultora y conferenciante de Boehringer Ingelheim; consultora y conferenciante de GSK. Sylvia Rosas: recibió fondos para investigación y formó parte de comités asesores para Bayer y AstraZeneca. Nichole Jefferson: asesora de Bayer. Karin Humle: sin conflictos de intereses. La información sobre conflictos de intereses de Peter Rossing y Peter Kolkhof no ha variado con respecto al artículo original; para conocer su información relativa a conflictos de intereses, consulte el artículo original.

Aprobación ética. Este artículo está basado en estudios ya publicados y no contiene ningún estudio nuevo con participantes humanos o animales llevado a cabo por ninguno de los autores. Consulte el artículo mencionado para conocer los aspectos éticos del estudio original.

Acceso gratuito. Este artículo está autorizado bajo los términos de la licencia internacional *Creative Commons* de tipo Reconocimiento-No comercial 4.0, que permite cualquier uso no comercial, el uso compartido, la adaptación, la distribución y la reproducción en cualquier medio o formato, siempre que se cite adecuadamente a los autores y las fuentes originales, se proporcione un enlace a la licencia *Creative Commons* y se indique si se han realizado modificaciones. Las imágenes u otro material de terceros de este artículo están incluidos en la licencia *Creative Commons* del artículo, a menos que se indique lo contrario en una línea de crédito referida al material. Si el material no está incluido en la licencia *Creative Commons* del artículo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o supera el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(6):474–84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>.



RESUMO DA PESQUISA

Resumo da Pesquisa: Resultados cardiovasculares e renais com finerenona em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica – análise agrupada FIDELITY

Karin Humle · Boris Klanger · Peter Kolkhof · Sylvia E. Rosas · Peter Rossing · Eugene Wright · Nichole Jefferson

Recebido: 23 de fevereiro de 2024 / Aceito: 16 de abril de 2024
© O(s) Autor(es) 2024

RESUMO

Pessoas com diabetes tipo 2 (DM2) e doença renal crônica (DRC) estão expostas ao risco de progressão da DRC e insuficiência renal. Este é um resumo da análise agrupada FIDELITY onde dois ensaios clínicos (FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD) foram realizados para investigar a segurança e eficácia da finerenona em pessoas com DM2 e DRC. Os dados destes dois estudos foram combinados e analisados e descobriu-se que aqueles que tomaram finerenona em adição ao medicamento padrão tiveram uma redução do risco de ter um evento cardiovascular em 14% e uma redução do risco de eventos renais de 23% versus aqueles que receberam placebo. Aqueles que receberam finerenona também tiveram maior probabilidade de ter níveis elevados de potássio no sangue, mas isso era geralmente controlável.

Informação suplementar A versão on-line contém material complementar disponível em
<https://doi.org/10.1007/s13300-024-01591-w>

K. Humle
Autor Paciente, Vallensbæk Strand, Dinamarca
B. Klanger (✉)
LäkarGruppen, Källgatan 10, 722 11 Västerås,
Suécia
e-mail: boris.klanger@ptj.se

P. Kolkhof
Pesquisa e Desenvolvimento Inicial, Medicamentos
de Precisão Cardiovascular, Bayer AG, Aprather Weg 18a,
42113 Wuppertal, Alemanha

S. E. Rosas
Joslin Diabetes Center, Boston, MA, EUA

S. E. Rosas
Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Um resumo gráfico e traduções de todo o conteúdo (chinês, japonês, alemão, espanhol, português do Brasil, francês) estão disponíveis para este artigo.

Palavras-chave: Doença cardiovascular; Doença renal crônica; Finerenona; Diabetes tipo 2

RECURSOS DIGITAIS

Este artigo é publicado com recursos digitais, incluindo resumo gráfico e traduções de todo o conteúdo (chinês, japonês, alemão, espanhol, português do Brasil, francês), para facilitar a compreensão do artigo. Para visualizar os recursos digitais deste artigo, vá para <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.25610169>.

CONTEXTO

Este artigo resume os resultados da análise agrupada FIDELITY [1]. Pessoas com doença renal crônica (DRC) e diabetes tipo 2 (DM2) têm um maior risco de insuficiência renal, eventos cardiovasculares (CV) e morte por causas renais e cardiovasculares. A superativação do receptor mineralocorticóide (RM) nos rins,

P. Rossing
Steno Diabetes Center Copenhagen, Borgmester Ib Juuls Vej
83, 2730 Herlev, Dinamarca

P. Rossing
Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen,
Blegdamsvej 3b 33.5,
2200 Copenhagen, Dinamarca

E. Wright
South Piedmont Area Health Education Center,
Charlotte, Carolina do Norte, EUA

N. Jefferson
Autor Paciente, Dallas, TX, EUA

Principais pontos de resumo

A análise agrupada FIDELITY combinou e analisou os dados de eficácia e segurança de dois ensaios clínicos semelhantes de fase 3, controlados por placebo, do medicamento finerenona em pessoas com doença renal crônica (DRC) e diabetes tipo 2 (DM2).

A finerenona, além do medicamento padrão, reduziu significativamente o risco de eventos renais e cardiovasculares clinicamente significativas em pessoas com DM2 em um amplo espectro da DRC.

A hipercalemia foi mais freqüente com a finerenona do que com o placebo, mas na maioria dos casos foi controlável sem a interrupção do tratamento.

coração e vasos sanguíneos pode causar inflamação e fibrose excessivas que impulsionam a progressão da DRC e incidência de eventos cardiovasculares. Os RMs são bloqueados por um antagonista não esteroideal chamado finerenona. A análise FIDELITY reuniu dados de dois ensaios clínicos randomizados para obter evidências mais robustas da segurança e do efeito da finerenona nos desfechos renais e cardiovasculares em pessoas com DM2 e DRC.

METODOLOGIA

Os participantes eram adultos com DRC e DM2 com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe: um marcador de função renal) de pelo menos 25 mL/min/1,73 m², uma relação albumina-creatinina urinária (RACU: um marcador de lesão renal) de pelo menos 30 mg/g e uma concentração sérica máxima de potássio de 4,8 mmol/l. A maioria dos participantes estava tomando a dose máxima tolerada de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou de um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA).

Os participantes receberam finerenona oral (10 ou 20 mg, uma vez ao dia) ou placebo, além de medicamento padrão (IECA ou BRA). Inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (iSGLT2) foram usados por 6,7% dos participantes. Desde o início dos estudos clínicos FIDELIO e FIGARO, os inibidores de SGLT2 tornaram-se uma opção terapêutica para DRC e DM2.

Os pesquisadores analisaram o tempo até a ocorrência de um evento dos desfechos compostos. O desfecho CV composto foi morte CV, infarto do miocárdio (IM) não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca. O desfecho composto renal foi início de insuficiência renal, diminuição sustentada na TFGe de 57% ou mais desde o início do estudo durante 4 ou mais semanas, ou morte por causas renais. A insuficiência renal foi definida como doença renal terminal (DRET) ou uma diminuição sustentada da TFGe para menos de 15 mL/min/1,73 m², e DRET foi definido como paciente iniciando diálise crônica (por 90 dias ou mais) ou submetido a transplante renal. Na análise de segurança, os pesquisadores monitoraram os efeitos adversos que ocorreram ou pioraram. O plano de análise estatística para esta análise foi descrito antes da análise dos dados (pré-especificado).

RESULTADOS

13.026 participantes foram acompanhados por uma mediana de 3 anos.

Resultados cardiovasculares

Os participantes que receberam finerenona tiveram uma redução do risco de ter um evento CV de 14% versus o grupo placebo. Um evento CV ocorreu em 12,7 e 14,4% dos participantes nos grupos de finerenona e placebo, respectivamente ($p = 0,0018$). Os participantes que receberam finerenona tiveram uma redução do risco de ter um evento de hospitalização do insuficiência cardíaca (HIC) de 22% versus o grupo placebo. HIC ocorreu em 3,9% dos participantes que receberam finerenona em comparação com 5% dos participantes que receberam placebo ($p = 0,003$) (Fig. 1).

Resultados renais

Os participantes que receberam finerenona tiveram uma redução do risco de ter um evento renal de 23% versus o grupo placebo. Um evento renal ocorreu em 5,5 vs. 7,1% dos participantes nos grupos de finerenona e placebo, respectivamente ($p = 0,0002$).

Os participantes que receberam finerenona tiveram uma redução de 30% da diminuição sustentada na TFGe de $\geq 57\%$ por ≥ 4 semanas e uma redução de 20% de DRC em relação aos participantes que

receberam placebo ($p < 0,0001$ e $p = 0,040$, respectivamente; não pré-especificado). Aos 4 meses, a alteração média na RACU desde o início do estudo foi 32% menor nos pacientes que receberam finerenona em comparação com os pacientes que receberam placebo.

Análise de Segurança

Efeitos adversos graves ocorreram em 31,6% dos pacientes que receberam finerenona, em comparação com 33,7% dos pacientes que receberam placebo. Hipercalemia (potássio sérico $> 5,5$ mmol/l) ocorreu em mais participantes com finerenona (14%) do que com placebo (6,9%). A hipercalemia que levou à descontinuação permanente do tratamento ocorreu com mais frequência em pacientes que receberam finerenona (1,7%) do que placebo (0,6%). No entanto, nenhum caso foi fatal e 0,9% dos casos levaram à hospitalização.

DISCUSSÃO

Esses resultados apoiam a segurança e eficácia da finerenona na redução de eventos cardiovasculares e renais em pacientes com DM2 e um amplo espectro da

DRC. O tratamento com finerenona reduziu o risco de evento cardiovascular em 14% e o risco de evento renal em 23%, em relação ao tratamento com placebo. A finerenona é indicada para reduzir o risco de progressão da DRC, morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e HIC em adultos com DRC associada ao DM2. As limitações desta análise foram excluir participantes com DRC que não apresentavam albuminúria e não incluir um número suficiente de participantes de raça negra.

CONCLUSÃO

A finerenona, além do tratamento padrão, reduziu o risco de desfechos cardiovasculares e renais clinicamente importantes em comparação com o placebo em pessoas com DM2 e um amplo espectro da DRC.

Redação Médica e Assistência Editorial. A assistência na redação médica foi fornecida por Charlotte Maddocks, do Envision Pharma Group, financiado pela Bayer Corporation. Os serviços do Grupo Envision Pharma cumpriram as diretrizes internacionais de Boas Práticas de Publicação (GPP4).

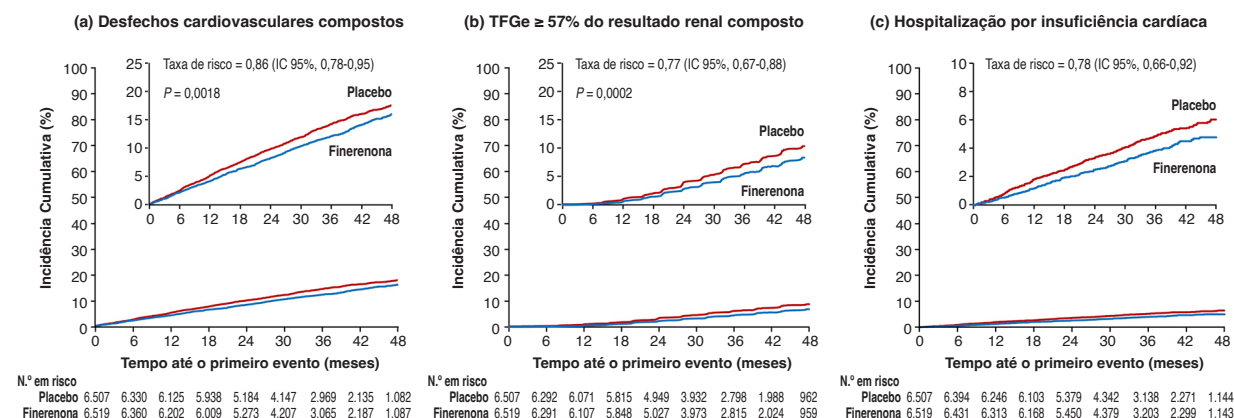


Figura 1 Tempo para resultados de eficácia para um evento composto cardiovascular (a), um evento composto renal (b) e hospitalização por insuficiência cardíaca (c). Estes gráficos demonstram a mudança no risco de um evento (a, b ou c) ocorrer ao longo do tempo para pacientes no grupo de tratamento com finerenona e placebo. Incidência cumulativa = número de novos eventos dividido pelo número total de indivíduos no grupo de tratamento. Tempo até o primeiro evento = tempo (meses) necessário até a ocorrência do primeiro evento. Taxa de risco (HR) = risco de sofrer um evento. HR < 1 indica um risco reduzido de experimentar um evento,

HR = 1 indica o mesmo risco de experimentar um evento em ambos os grupos, HR > 1 indica um risco aumentado de experimentar um evento (ou seja, um HR de 0,86 corresponde a um risco reduzido de 14% no grupo da finerenona em comparação com o grupo do placebo). Número em risco = número de indivíduos ainda em risco de vivenciar um evento. Intervalo de confiança de 95% = 95% de certeza de que a FC está dentro da faixa de FC especificada. Consulte o artigo original para obter uma descrição completa dos resultados compostos cardiovasculares e renais. Gráficos disponíveis para reutilização gratuita em publicações sob licença CC BY-NC [1]

Contribuições do autor. Boris Klanger, Eugene Wright, Peter Rossing, Sylvia E. Rosas, Peter Kolkhof, Nichole Jefferson e Karin Humle contribuíram na redação e revisão do manuscrito e assumem total responsabilidade pela integridade do conteúdo do artigo.

Financiamento. A Taxa de Serviço Rápido da revista foi financiada pela Bayer Corporation. Os autores não receberam nenhum honorário por este resumo do artigo de pesquisa.

Declarações

Conflito de interesses. Boris Klanger: Recebeu subsídios para cooperação com as seguintes empresas durante os últimos cinco anos: NovoNordisk, Boehringer Ingelheim, Bayer, AstraZeneca, Pfizer, Lilly, Abbott, Sanofi, Amgen, Amarin, Teva, Region Västmanland, Novartis. Eugene Wright: Conselheiro, consultor e palestrante da Bayer; Conselheiro, consultor e palestrante da Boehringer Ingelheim; Consultor e palestrante da GSK. Sylvia Rosas: Recebeu fundos de pesquisa de e em conselhos consultivos da Bayer e AstraZeneca. Nichole Jefferson: Consultor Bayer. Karin Humle: Sem conflitos de interesse. As informações de divulgação de Peter Rossing e Peter Kolkhof não foram alteradas em comparação com o artigo original – para obter informações de divulgação, consulte o artigo original.

Aprovação ética. Este artigo é baseado em estudos publicados anteriormente e não contém novos

estudos com participantes humanos ou animais realizados por qualquer um dos autores. Consulte o artigo referenciado para obter informações sobre a ética relacionada ao estudo original.

Acesso livre. Este artigo está licenciado sob uma Licença *Creative Commons* Atribuição-Não Comercial 4.0 Internacional, que permite qualquer uso não comercial, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê o devido crédito ao(s) autor(es) original(ais). e a fonte, forneça um link para a licença *Creative Commons* e indique se foram feitas alterações. As imagens ou outros materiais de terceiros neste artigo estão incluídos na licença *Creative Commons* do artigo, salvo indicação em contrário na linha de crédito do material. Se o material não estiver incluído na licença *Creative Commons* do artigo e o uso pretendido não for permitido por regulamentação legal ou exceder o uso permitido, você precisará obter permissão diretamente do detentor dos direitos autorais. Para visualizar uma cópia desta licença, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERÊNCIA

1. 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(6):474–84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>.



RÉSUMÉ DE LA RECHERCHE

Résumé de la recherche : Résultats cardiovasculaires et rénaux avec la finérénone chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie rénale chronique — Analyse groupée FIDELITY

Karin Humle · Boris Klanger[✉] · Peter Kolkhof · Sylvia E. Rosas · Peter Rossing · Eugene Wright · Nichole Jefferson

Réception : 23 février 2024/Accepté : 16 avril 2024
© Le ou les auteurs 2024

RÉSUMÉ

Les personnes vivant avec un diabète de type 2 (DT2) et une maladie rénale chronique (MRC) sont exposées à un risque de progression de la MRC et d'insuffisance rénale. Il s'agit d'un résumé de l'analyse groupée FIDELITY dans laquelle deux essais cliniques (FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD) ont été réalisés pour étudier la tolérance et l'efficacité de la finérénone chez des personnes atteintes de DT2 et de MRC. Les données de ces deux études ont été combinées et analysées et on a constaté que les patients qui prenaient de la finérénone en plus d'un traitement standard avaient un risque réduit de 14% de présenter un événement cardiovasculaire et de 23% de présenter un événement rénal par rapport à ceux

qui prenaient un placebo. Les patients qui ont pris de la finérénone étaient également plus susceptibles d'avoir un taux élevé de potassium sérique qui était généralement gérable.

Un résumé graphique et des traductions de tous les contenus (chinois, japonais, allemand, espagnol, brésilien-portugais, français) sont disponibles pour cet article.

Mots clés : maladie cardiovasculaire ; maladie rénale chronique ; finérénone ; diabète de type 2

CARACTÉRISTIQUES NUMÉRIQUES

Cet article est publié avec des caractéristiques numériques, y compris un résumé graphique et des traductions de tous les contenus (chinois, japonais, allemand, espagnol, brésilien-portugais, français) afin d'en faciliter la compréhension. Pour consulter les caractéristiques numériques de cet article, rendez-vous sur <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.25610169>.

Informations supplémentaires La version en ligne contient des documents supplémentaires disponibles à l'adresse suivante : <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01591-w>

K. Humle
Auteur patient, Vallensbæk Strand, Danemark
B. Klanger (✉)
LäkarGruppen, Källgatan 10, 722 11 Västerås,
Suède
courriel : boris.klanger@ptj.se

P. Kolkhof
Research and Early Development, Cardiovascular Precision
Medicines, Bayer AG, Aprather Weg 18a, 42113 Wuppertal,
Allemagne

S. E. Rosas
Joslin Diabetes Center, Boston, MA, États-Unis

S. E. Rosas
Harvard Medical School, Boston, MA, États-Unis

P. Rossing
Steno Diabetes Center Copenhagen, Borgmester Ib Juuls Vej
83, 2730 Herlev, Danemark

P. Rossing
Département de médecine clinique, Université de Copenhague,
Blegdamsvej 3b 33.5,
2200 Copenhague, Danemark

E. Wright
South Piedmont Area Health Education Center,
Charlotte, Caroline du Nord, États-Unis

N. Jefferson
Auteur patient, Dallas, Texas, États-Unis

Principaux points de synthèse

L'analyse groupée FIDELITY a combiné et analysé les données d'efficacité et de tolérance de deux essais cliniques de phase III similaires, contre placebo, portant sur le médicament finérénone chez des personnes atteintes de maladie rénale chronique (MRC) et de diabète de type 2 (DT2).

La finérénone, en plus du traitement standard, a significativement réduit le risque d'événements rénaux et cardiovasculaires cliniquement significatifs chez les personnes atteintes de DT2 et de MRC quel que soit sa sévérité.

L'hyperkaliémie était plus fréquente avec la finérénone qu'avec le placebo, mais la majorité des cas a pu être gérée sans interruption du traitement.

CONTEXTE

Cet article résume les résultats de l'analyse groupée FIDELITY [1]. Les personnes atteintes de maladie rénale chronique (MRC) et de diabète de type 2 (DT2) courent un risque d'insuffisance rénale terminale, d'événements cardiovasculaires (CV) et de décès de causes rénales ou CV. Une activité accrue au niveau du récepteur minéralocorticoïde (RM) dans les reins, le cœur et les vaisseaux sanguins peut provoquer une inflammation excessive et une fibrose qui entraînent la progression de la MRC et de la maladie CV. Les RM sont bloqués par un antagoniste non stéroïdien du RM appelé finérénone. L'analyse FIDELITY a regroupé les données de deux essais cliniques randomisés afin d'obtenir des preuves plus solides de la tolérance et de l'effet de la finérénone sur les résultats rénaux et CV chez les personnes atteintes de DT2 et de MRC.

MÉTHODES DE L'ÉTUDE

Les participants étaient des adultes atteints de DT2 et de MRC avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe : un marqueur de la fonction rénale) d'au moins 25 mL/min/1,73 m², un rapport albuminurie sur créatininurie (RAC : un marqueur de lésion rénale) d'au moins 30 mg/g et une concentration maximale de potassium sérique de 4,8 mmol/l. La plupart des participants prenaient la dose maximale

tolérée autorisée d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2).

Les participants ont reçu soit de la finérénone par voie orale (10 ou 20 mg, une fois par jour), soit un placebo, ainsi qu'un médicament standard (IEC ou ARA2). Des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ont été pris par 6,7% des participants. Depuis la conception des essais cliniques FIDELIO et FIGARO, les inhibiteurs du SGLT2 sont devenus une option thérapeutique pour la MRC et le DT2.

Les chercheurs ont analysé le délai de survenue de l'un des événements combinés (composite). Le résultat composite CV était le décès d'origine CV, l'infarctus du myocarde (IM) non fatal, l'AVC non fatal ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HIC). Le résultat composite rénal était l'apparition d'une insuffisance rénale terminale, un déclin soutenu du DFGe de 57% ou plus depuis le début de l'étude pendant 4 semaines ou plus, ou un décès de causes rénales. L'insuffisance rénale terminale (IRT) était définie par un déclin soutenu du DFGe à moins de 15 mL/min/1,73 m², ou par l'initiation d'une dialyse chronique (pendant 90 jours ou plus) ou par une transplantation rénale. Dans l'analyse de la tolérance, les chercheurs ont surveillé les effets secondaires qui se sont produits ou se sont aggravés. Le plan d'analyse statistique pour cette analyse a été décrit avant l'analyse des données (préspécifié).

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

Au total, 13 026 participants ont été suivis pendant une durée médiane de 3 ans.

Résultats cardiovasculaires

Les participants ayant reçu la finérénone avaient un risque réduit de 14% par rapport aux participants ayant reçu le placebo de présenter un résultat composite CV. Un événement CV est survenu chez 12,7% et 14,4% des participants des groupes finérénone et placebo, respectivement ($p = 0,0018$). Les participants ayant reçu la finérénone présentaient un risque réduit de 22% d'HIC par rapport aux participants ayant reçu le placebo. Une HIC est survenue chez 3,9% des participants ayant reçu la finérénone contre 5% des participants ayant reçu le placebo ($p = 0,003$) (fig. 1).

Résultats rénaux

Les participants ayant reçu la finérénone avaient un risque réduit de 23% par rapport aux participants ayant reçu le placebo de présenter un résultat composite rénal. Un événement rénal est survenu chez 5,5% contre 7,1% des participants dans les groupes finérénone et placebo, respectivement ($p = 0,0002$).

Les participants ayant reçu la finérénone présentaient un risque réduit de 30% de déclin soutenu du DFGe $\geq 57\%$ pendant ≥ 4 semaines et un risque réduit de 20% d'IRT par rapport aux participants ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$ et $p = 0,040$, respectivement ; non préspecifié). Après 4 mois, la variation moyenne du RAC par rapport au début de l'étude était 32% plus faible chez les patients ayant reçu la finérénone que chez les patients ayant reçu le placebo.

Analyse de la tolérance

Des effets indésirables graves sont survenus chez 31,6% des patients ayant pris la finérénone contre 33,7% des patients ayant pris le placebo. Une hyperkaliémie (potassium sérique $> 5,5$ mmol/l) est survenue chez un plus grand nombre de participants sous finérénone (14%) que sous placebo (6,9%). L'hyperkaliémie conduisant à l'arrêt définitif du traitement est

survenue plus fréquemment chez les patients recevant la finérénone (1,7%) que chez les patients recevant le placebo (0,6%). Cependant, aucun cas n'a été fatal et 0,9% des cas ont conduit à une hospitalisation.

DISCUSSION

Ces résultats confirment la tolérance et l'efficacité de la finérénone dans la réduction des événements CV et de l'évolution de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de DT2 et présentant un large éventail de sévérité de la MRC. Le traitement par la finérénone a réduit le risque d'événement CV de 14% et le risque d'événement rénal de 23%, par rapport au traitement par placebo. La finérénone est indiquée pour réduire le risque de déclin soutenu du DFGe, d'IRT, de décès CV, d'IM non fatal et d'HIC chez les adultes atteints de MRC associée à un DT2. Les limites de cette analyse étaient d'exclure les participants atteints de MRC qui ne présentaient pas d'albuminurie et de ne pas inclure suffisamment de participants de race noire.

CONCLUSIONS

La finérénone, en plus du traitement standard, a réduit le risque d'événements CV et rénaux cliniquement

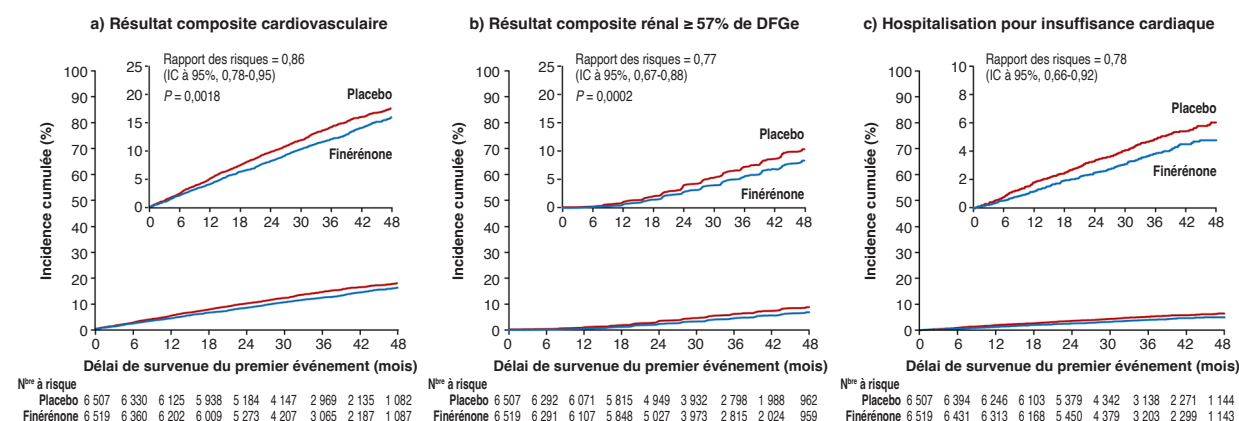


Figure 1 Délai d'obtention des résultats d'efficacité pour un événement composite cardiovasculaire (a), un événement composite rénal (b) et une hospitalisation pour insuffisance cardiaque (c). Ces graphiques montrent l'évolution du risque qu'un événement (a, b ou c) se produise au fil du temps pour les patients du groupe de traitement finérénone et placebo. Incidence cumulée = nombre de nouveaux événements divisé par le nombre total de personnes dans le groupe de traitement. Délai de survenue du premier événement = délai (mois) écoulé jusqu'à la survenue du premier événement. Rapport des risques (HR pour *hazard ratio*) = risque de subir un événement. $HR < 1$ indique un risque

réduit de subir un événement, $HR = 1$ indique un risque identique de subir un événement dans les deux groupes, $HR > 1$ indique un risque accru de subir un événement (c'est-à-dire qu'un HR de 0,86 correspond à un risque réduit de 14% dans le groupe finérénone par rapport au groupe placebo). Nombre à risque = nombre de personnes encore à risque de subir un événement. Intervalle de confiance à 95% = certitude de 95% que le HR se situe dans la plage de HR spécifiée. Veuillez consulter l'article original pour une description complète des résultats composites cardiovasculaires et rénaux. Graphiques disponibles pour une réutilisation gratuite dans des publications sous licence CC-BY-NC [1]

importants par rapport au placebo chez les personnes atteintes de DT2 et d'un large éventail de sévérité de la MRC.

Rédaction médicale et assistance éditoriale. Charlotte Maddocks, d'Envision Pharma Group, a apporté son aide à la rédaction médicale, avec le financement de Bayer Corporation. Les services d'Envision Pharma Group étaient conformes aux directives internationales en matière de bonnes pratiques de publication (GPP4).

Contributions des auteurs. Boris Klanger, Eugene Wright, Peter Rossing, Sylvia E. Rosas, Peter Kolkhof, Nichole Jefferson et Karin Humle ont contribué à la rédaction et à la révision du manuscrit et assument l'entière responsabilité de l'intégrité du contenu de l'article.

Financement. Les frais de service rapide de la revue ont été financés par Bayer Corporation. Les auteurs n'ont reçu aucun honoraire pour ce résumé de l'article de recherche.

Déclarations

Conflit d'intérêts. Boris Klanger : a reçu des subventions pour la coopération avec les entreprises suivantes au cours des 5 dernières années : Novo-Nordisk, Boehringer Ingelheim, Bayer, AstraZeneca, Pfizer, Lilly, Abbott, Sanofi, Amgen, Amarin, Teva, Region Västmanland, Novartis. Eugene Wright : conseiller, consultant et conférencier de Bayer ; conseiller, consultant et conférencier de Boehringer Ingelheim ; consultant et conférencier de GSK. Sylvia Rosas : a reçu des fonds de recherche de Bayer et d'AstraZeneca et fait partie de leurs comités consultatifs. Nichole Jefferson : consultante de Bayer. Karin Humle : absence de conflits d'intérêts. Les

informations de divulgation de Peter Rossing et Peter Kolkhof n'ont pas changé par rapport à l'article original (pour les informations de divulgation, veuillez consulter l'article original).

Approbation éthique. Cet article est fondé sur des études déjà publiées et ne contient aucune nouvelle étude réalisée par l'un des auteurs sur des participants humains ou des animaux. Veuillez consulter l'article cité en référence pour les questions d'éthique relatives à l'étude initiale.

Accès libre. Cet article est placé sous licence *Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License*, qui autorise toute utilisation non commerciale, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction sur n'importe quel support ou format, à condition que vous citiez le ou les auteurs originaux et la source, fournissiez un lien vers la licence *Creative Commons* et indiquiez si des modifications ont été apportées. Les images ou tout autre matériel tiers de cet article sont inclus dans la licence *Creative Commons* de l'article, sauf indication contraire dans la ligne de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence *Creative Commons* de l'article et que l'utilisation que vous souhaitez en faire n'est pas autorisée par la loi ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir directement l'autorisation auprès du détenteur des droits d'auteur. Pour consulter une copie de cette licence, rendez-vous sur <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

RÉFÉRENCE

1. 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(6):474–84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>.