

Finerenon, een toevoeging aan het therapeutische arsenaal voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie geassocieerd aan type 2-diabetes

Kernboodschap

- De nieuwe niet-steroïdale mineralocorticoïdreceptor-antagonist finerenon verminderde de verdere achteruitgang van de nierinsufficiëntie in 2 grote gerandomiseerde placebogecontroleerde studies bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie geassocieerd aan type 2-diabetes en leek ook het cardiovasculair risico te verminderen bij deze patiënten. De exacte plaats van finerenon bij de aanpak van chronische nierinsufficiëntie moet nog verder bepaald worden, zeker ook ten opzichte van de gliflozines, maar deze eerste resultaten zijn bemoedigend. Hyperkaliëmie is het belangrijkste ongewenste effect.

Waarom zijn deze studies belangrijk?

- Patiënten met chronische nierinsufficiëntie hebben naast een risico op evolutie naar terminale nierinsufficiëntie met dialyseenood ook een hoog cardiovasculair risico. Het farmacotherapeutische arsenaal om bij deze patiënten de achteruitgang van de nierfunctie te vertragen, is beperkt. Lange tijd beschikten we hiervoor enkel over de ACE-inhibitoren en de sartanen. Sinds kort is er ook met bepaalde gliflozines een renaal en cardiovasculair voordeel aangetoond, al dan niet in de aanwezigheid van diabetes (zie Folia oktober 2019 en Folia februari 2021). Diabetes is wereldwijd de belangrijkste oorzaak van nierinsufficiëntie.
- Sinds 1 februari 2023 is de niet-steroïdale mineralocorticoïdreceptor-antagonist finerenon op de markt in België met als indicatie de behandeling van chronische nierinsufficiëntie met albuminurie bij volwassenen met type 2-diabetes (zie Repertorium 1.4.2. Kaliumsparende diuretica). Het is het eerste middel van deze geneesmiddelenklasse dat in deze indicatie voorgesteld wordt en zou een belangrijke uitbreiding van de farmacotherapeutische opties bij deze patiënten kunnen betekenen.



- Een rol van aldosteron in de onderliggende inflammatoire en fibrotische processen van chronische nierinsufficiëntie wordt al geruime tijd vermoed. Behandelingen met de reeds lang beschikbare steroïdale mineralocorticoïdreceptor-antagonisten (MRA) spironolacton en eplerenon werden echter nog niet onderzocht in grootschalige studies in deze populatie, onder andere uit vrees voor de ernstige en hinderlijke ongewenste effecten (hyperkaliëmie, gynaecomastie), in deze hieraan zeer gevoelige populatie. Gegevens uit kleine, kortlopende studies tonen een significante daling van de albuminurie ten opzichte van de basismeting met spironolacton en eplerenon, maar gegevens op harde eindpunten en op langere termijn ontbreken^{1,2}.
- Finerenon is een niet-steroïdale mineralocorticoïdreceptor-antagonist, die zeer selectief is voor de mineralocorticoïdreceptor en met een andere distributie over het lichaam en een andere manier van interageren met de mineralocorticoïdreceptoren. Hierdoor verschillen de gewenste en ongewenste effecten van finerenon mogelijk van de steroïdale MRA's, hoewel hierover nauwelijks klinische studiegegevens voorhanden zijn².

Opzet van de studies

- De werkzaamheid van finerenon bij patiënten met type 2-diabetes en chronische nierinsufficiëntie werd onderzocht in twee grote gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies. De eerste studie, **FIDELIO-DKD**³, werd hoofdzakelijk uitgevoerd bij patiënten met matig tot ernstige nierinsufficiëntie en macro-albuminurie (zie meer info) en had een samengesteld renaal primair eindpunt (nierfalen, aanhoudende afname van de eGFR met minstens 40%, renale mortaliteit). Belangrijkste secundair eindpunt was een samengesteld cardiovasculair eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct of CVA, hospitalisatie wegens hartfalen).

De tweede studie, **FIGARO-DKD⁴**, werd opgezet om finerenon te onderzoeken in patiëntengroepen die in de FIDELIO-DKD-studie ondervertegenwoordigd of zelfs geëxcludeerd waren. Ze includeerde vooral patiënten met minder ernstige nierinsufficiëntie en een beperktere albuminurie (zie meer info).

FIGARO-DKD had een samengesteld cardiovasculair eindpunt als primair eindpunt en een samengesteld renaal eindpunt als belangrijkste secundaire eindpunt. De onderdelen van de samengestelde renale en cardiovasculaire eindpunten waren identiek in beide studies.

- Beide studies werden gesponsord door de fabrikant van finerenon, die ook de statistische analyse voor zijn rekening nam.
- Beide studies includeerden patiënten met type 2-diabetes en chronische nierinsufficiëntie onder behandeling met een ACE-inhibitor of een sartaan aan de maximaal getolereerde dosis. Belangrijkste exclusiecriteria waren een serum kaliumconcentratie hoger dan 4,8 mmol/l en de aanwezigheid van chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie.
- De streefdosis in de interventiegroep bedroeg 20 mg finerenon éénmaal daags. Patiënten met een $eGFR \leq 60$ ml/min/1,73m² kregen een gereduceerde startdosis van 10 mg éénmaal daags die na 1 maand werd verhoogd naar 20 mg éénmaal daags, op voorwaarde dat de serum kaliumconcentratie $\leq 4,8$ mmol/l bleef en de nierfunctie stabiel was.

	FIDELIO-DKD ³	FIGARO-DKD ⁴
Inclusiecriteria	– type 2-diabetes én – chronische nierziekte, gedefinieerd als ■ ofwel urinaire albumine-creatinineratio van 30-300 mg/g én eGFR van 25-60 ml/min/1,73 m² én voorgeschiedenis van diabetische retinopathie ■ ofwel urinaire albumine-creatinineratio van 300-5000 mg/g én eGFR van 25-75 ml/min/1,73m² – onder behandeling met een ACE-inhibitor of een sartaan aan de maximaal getolereerde dosis – serum kaliumconcentratie $\leq 4,8$ mmol/l	– type 2-diabetes én – chronische nierziekte, gedefinieerd als ■ ofwel urinaire albumine-creatinineratio van 30-300 mg/g én eGFR van 25-90 ml/min/1,73 m² ■ ofwel urinaire albumine-creatinineratio van 300-5000 mg/g én eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² – onder behandeling met een ACE-inhibitor of een sartaan aan de maximaal getolereerde dosis – serum kaliumconcentratie $\leq 4,8$ mmol/l

Het renale eindpunt was samengesteld uit nierfalen, aanhoudende afname van de eGFR met minstens 40% en renale mortaliteit. Onder nierfalen werd verstaan daling van de eGFR < 15 ml/min/1,73 m² of het ontwikkelen van end stage renal disease (langdurige dialysenood gedurende meer dan 90 dagen of niertransplantatie).

Het cardiovasculaire eindpunt was samengesteld uit cardiovasculaire mortaliteit, niet fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA en hospitalisatie wegens hartfalen.

Globale mortaliteit en hospitalisaties (voor gelijk welke reden) waren secundaire eindpunten in beide studies.

Resultaten in het kort

- De FIDELIO-studie includeerde 5674 patiënten en de FIGARO-studie 7352 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 65 jaar, waarvan 70% mannen. Zo goed als alle patiënten werden behandeld met een ACE-inhibitor of sartaan en met bloedsuikerverlagende medicatie. Het gebruik van gliflozines en GLP-1-analogen was beperkt (minder dan 10% van elk). De bloeddruk- en glycemiecontrole waren gemiddeld gezien redelijk goed, maar de populatie was duidelijk obees en kende nog 14-18% rokers. De overgrote meerderheid van de patiënten in de FIDELIO-studie had nierinsufficiëntie graad 3 of 4 en een ernstig verhoogde urinaire albumine-creatinineratio (> 300 mg/g). In de FIGARO-studie had slechts iets minder dan 40% van de patiënten nierinsufficiëntie graad 3 of 4 en ongeveer de helft van de patiënten had een ernstig verhoogde urinaire albumine-creatinineratio (> 300 mg/g).
- In de FIDELIO-studie werd zowel voor het samengestelde renale (primaire) eindpunt als voor het

samengestelde cardiovasculaire (secundaire) eindpunt een verschil gezien in het voordeel van finerenon, met een number needed to treat (NNT) van 29 over 3 jaar voor het renale eindpunt en een NNT van 42 over 3 jaar voor het cardiovasculaire eindpunt.

In de FIGARO-studie werd enkel voor het samengestelde cardiovasculaire (primaire) eindpunt een verschil gezien in het voordeel van finerenon, met een NNT van 47 over 3,5 jaar. Voor het samengestelde renale (secundaire) eindpunt werd er geen verschil gezien tussen de interventiegroep en de placebogroep.

Geen van beide studies vond een effect van finerenon op de globale mortaliteit.

In beide studies was er een klein verschil van ongeveer 3 mmHg in systolische bloeddruk tussen beide groepen in het voordeel van finerenon; HbA1c en lichaamsgewicht werden niet beïnvloed.

- Globaal gezien waren er in beide studies geen significante verschillen tussen finerenon en placebo voor wat betreft het optreden van ernstige ongewenste effecten of ongewenste effecten leidend tot stopzetting van de studiemedicatie. Hyperkaliëmie trad wel dubbel zo vaak op in de finerenon-groep als in de placebo-groep.

+ Patiëntenkarakteristieken		
	FIDELIO-DKD ³ (n = 5674)	FIGARO-DKD ⁴ (n = 7352)
gem. leeftijd, geslacht	65,6 j, 70,2% man	64,1 j, 69,4% man
gem. HbA1c	7,7%	7,7%
gem. syst. bloeddruk	138,0 mmHg	135,8 mmHg
gem. BMI	31,1 kg/m ²	31,4 kg/m ²
roker	14,2%	17,5%
nierfunctie (eGFR)		
≥60 ml/min/1,73m ²	11,6%	61,7%
<60 ml/min/1,73m ²	88,4%	39,3%
albuminurie (UACR)		
<300 mg/g	12,5%	49,2%
≥300 mg/g	87,5%	50,7%
medicatie bij start studie		
ACE-inhibitor of sartaan	99,9%	99,9%
bloedsuikerverlagende medicatie	97,4%	97,9%
gliflozine	4,6%	8,4%
GLP-1 analoog	6,9%	7,5%

Resultaten (finerenon vs placebo)	FIDELIO-DKD ³ (mediane follow up: 2,6 jaar)	FIGARO-DKD ⁴ (mediane follow up: 3,4 j)
samengesteld renaal eindpunt	17,8% vs 21,1% HR 0,82 (95%BI 0,73 tot 0,93) p = 0,001 NNT: 29 over 3 jaar	9,5% vs 10,8% HR 0,87 (95%BI 0,76 tot 1,01) NS (secundair eindpunt)
samengesteld cardiovasculair eindpunt	13,0% vs 14,8% HR 0,86 (95%BI 0,75 tot 0,99) p = 0,03 NNT: 42 over 3 jaar (secundair eindpunt)	12,4% vs 14,2% HR 0,87 (95%BI 0,76 tot 0,98) p = 0,03 NNT: 47 over 3,5 jaar
globale mortaliteit (secundair eindpunt)	7,7% vs 8,6% HR 0,90 (95%BI 0,75 tot 1,07) NS	9,0% vs 10,1% HR 0,89 (95%BI 0,77 tot 1,04) NS

Voor wat betreft het renale eindpunt, maakten aanhoudende dalingen van de eGFR (≥ 40%) het grootste aandeel uit van de events in beide studies, met telkens een significant verschil in het voordeel van finerenon⁵.

Het voordeel op het cardiovasculaire eindpunt werd in de FIGARO-studie vooral gedreven door een afname van het aantal hospitalisaties wegens hartfalen. In de FIDELIO-studie zag men niet dat het voordeel op cardiovasculair vlak gedreven werd door één van de componenten van het samengestelde eindpunt⁵.

Ongewenste effecten (finerenon vs placebo)	FIDELIO-DKD ¹	FIGARO-DKD ²
ernstige OE	31,9% vs 34,3%	31,4% vs 33,2%
leidend tot stopzetting	7,3% vs 5,9%	5,6% vs 5,0%
hyperkaliëmie	18,3% vs 9,0%	10,8% vs 5,3%
leidend tot stopzetting	2,3% vs 0,9%	1,2% vs 0,4%

Beperkingen van de studies

- Beide studies includeerden **enkel patiënten met chronische nierinsufficiëntie geassocieerd aan type 2-diabetes**. Of finerenon ook werkzaam is bij chronische nierinsufficiëntie met andere oorzaken, wordt momenteel nog onderzocht.
- Hartfalen komt vaak voor bij patiënten met nierinsufficiëntie en/of diabetes. Patiënten met **hartfalen** met gedaalde ejectiefractie werden echter uitgesloten uit beide studies omdat mineralocorticoidreceptor-antagonisten (spironolacton, eplerenon) reeds deel uitmaken van het behandelalgoritme voor de behandeling van hartfalen. De associatie van twee

mineralocorticoïdreceptor-antagonisten is gecontra-indiceerd en eplerenon of spironolacton konden niet zomaar vervangen worden door finerenon omdat de werkzaamheid van finerenon in deze indicatie nog niet is vastgesteld. Studies met finerenon specifiek bij hartfalenpatiënten zijn reeds lopende.

- Sommige **gliflozines en GLP-1-analogen** hebben ondertussen een aangetoond gunstig effect op cardiovasculaire en/of renale eindpunten. Het beperkte aantal patiënten dat in beide studies behandeld werd met gliflozines of GLP-1-analogen en de afwezigheid van direct vergelijkende studies laten geen uitspraak toe over de werkzaamheid van finerenon ten opzichte van deze geneesmiddelen, of over de werkzaamheid en veiligheid van associëren van finerenon aan deze geneesmiddelen. De onderzoekers en sommige commentatoren vergelijken indirect met de gliflozines op basis van onder andere de CREDENCE (zie Folia oktober 2019) en de DAPA-CKD-studies (zie Folia februari 2021) en stellen dat het effect van finerenon kleiner zou zijn dan dat van de gliflozines^{6,7}. Er zijn echter belangrijke verschillen in studiepopulatie, studiedesign en eindpunten tussen deze studies en de finerenon-studies. Eveneens op basis van indirecte vergelijkingen, worden in de KDIGO-richtlijn over de behandeling van diabetes bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie de gliflozines, toegevoegd aan een ACE-inhibitor of een sartan, verkozen boven finerenon als voorkeursbehandeling ter preventie van verdere achteruitgang van de nierfunctie⁸. Enkel direct vergelijkende studies kunnen klaarheid scheppen over de plaats van finerenon ten opzichte van de gliflozines. Een studie die finerenon vergelijkt met empagliflozine en met de combinatie finerenon-empagliflozine is momenteel lopende.

Commentaar van het BCFI

- Op basis van de bemoedigende eerste studieresultaten lijkt finerenon een aanvulling op het beperkte farmacotherapeutische arsenaal dat momenteel ter beschikking staat voor de behandeling van chronische nierinsufficiëntie. Het werd enkel nog maar onderzocht bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie geassocieerd aan type 2-diabetes. De meeste commentatoren schatten het effect van finerenon ten opzichte van placebo eerder bescheiden in⁹.
- Op het moment van registratie van finerenon bij het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) waren enkel de gegevens uit de FIDELIO-studie volledig beschikbaar. Aanvankelijk vroeg de fabrikant volgende indicatie aan: vertragen van progressie van nierinsufficiëntie en preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (stadium 3 en 4 met albuminurie) en type 2-diabetes. In tegenstelling tot het Amerikaanse FDA, aanvaardde het EMA het gedeelte over preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit niet omdat ze onvoldoende overtuigd zijn dat finerenon op dat vlak een substantiële meerwaarde biedt⁵.
- De FIDELIO-studie includeerde hoofdzakelijk patiënten met **gevorderd nierfalen** (stadium 3-4 met ernstige albuminurie). Of ook patiënten met minder ernstig nierfalen (stadium 1-2 en/of matig ernstige albuminurie) baat hebben bij een behandeling met finerenon, is minder duidelijk. De FIGARO-studie toonde, in een meer heterogene studiepopulatie met een lager basisrisico, minder duidelijke voordelen met finerenon, zodat het moeilijk vast te stellen is welke bijkomende patiëntengroepen een voordeel zouden kunnen ondervinden van finerenon. Niettemin breidde het EMA recent de indicatie uit naar alle stadia van nierfalen met albuminurie¹⁰.
- De toegekende indicatie omvat alle stadia nierinsufficiëntie. In beide studies lag de ondergrens van de eGFR echter op 25 ml/min/1,73m². Finerenon is dus onvoldoende onderzocht bij een groot deel van de patiënten met **nierinsufficiëntie graad 4** (met name patiënten met een eGFR van 15-25 ml/min/1,73m²). Ook de SKP stelt dat het niet aanbevolen is finerenon op te starten bij patiënten met een eGFR van minder dan 25 ml/min/1,73m²; een ingestelde behandeling kan echter voortgezet worden tot de eGFR daalt onder 15 ml/min/1,73m². De Belgische terugbetalingscriteria weerspiegelen nog volledig de inclusiecriteria van de FIDELIO-studie en hanteren dus ook deze ondergrens van 25 ml/min/1,73m² en beperken de terugbetaling tot chronische nierinsufficiëntie stadium 3 en 4 (situatie op 31/03/2023).
- De studies kenden een mediane follow up van 2,6 en 3,4 jaar. Zowel diabetes als nierinsufficiëntie zijn chronische aandoeningen waarvoor behandeling vele jaren aangehouden wordt. De werkzaamheid en veiligheid van finerenon **op langere termijn** is nog niet gekend⁶.
- **Hyperkaliëmie** blijft een grote bezorgdheid bij gebruik van mineralocorticoïdreceptor-antagonisten,

zeker bij patiënten met nierinsufficiëntie (spironolacton en eplerenon zijn formeel gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie). Hoewel de onderzoekers claimen dat finerenon minder vaak hyperkaliëmie zou geven dan spironolacton of eplerenon, zijn hierover weinig gegevens uit klinische studies beschikbaar². Het risico van hyperkaliëmie kan nog verder toenemen door mogelijke interacties met gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen (andere geneesmiddelen die hyperkaliëmie veroorzaken (zie Repertorium InL6.2.7.) of CYP3A4-remmers (zie tabel Ic in Repertorium InL6.3.)). Het zal belangrijk zijn dat finerenon enkel binnen de toegekende indicatie gebruikt wordt en onder nauwe monitoring van de kaliëmie, wat zeker in de eerste lijn problematisch blijft door de gevoeligheid van de kaliumbepaling voor pre-analytische fouten (hemolyse bij bloedafname, suboptimale transportcondities, groot tijdsinterval tussen bloedafname en -analyse).

- Op het eerste zicht zijn de studies uitgevoerd bij patiënten met een redelijk goed geregelde glykemie en bloeddruk. Aangezien enkel gemiddelde waarden worden gerapporteerd en deze tegen de bovengrens van de streefwaarden aanleunen, kunnen we ervan uitgaan dat een substantieel deel van de patiënten suboptimaal geregeld was. Ook het percentage rokers en de gemiddelde BMI lagen nog vrij hoog. Men kan zich afvragen hoeveel winst met een striktere aanpak van deze risicofactoren zou kunnen bekomen worden in vergelijking met de winst bekomen met het toevoegen van alweer een nieuw geneesmiddel aan de behandeling van vaak gepolymediceerde patiënten.
- Eén maand behandeling met finerenon kost meer dan 70 €. Gezien het eerder bescheiden effect, dringt een grondige kosteneffectiviteitsanalyse zich op, zeker omdat het aantal patiënten met type 2-diabetes en nierinsufficiëntie toeneemt. De vraag rijst echter ook of de reeds beschikbare MRA's (eplerenon en vooral het veel goedkopere spironolacton) eenzelfde werkzaamheid met een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel zouden kunnen hebben bij chronische nierinsufficiënte^{9,11}. Omdat het gaat om goedkope patentvrije geneesmiddelen, is de kans klein dat dit ooit in grootschalige klinische studies zal worden onderzocht.

Bronnen

- 1 Currie G, Taylor AHM, Fujita T, Ohtsu H, Lindharth M et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016;17:127. doi:10.1186/s12882-016-0337-0
- 2 Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauerschans J, Haller H et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J.* 2021;42:152-61. doi:10.1093/eurheartj/ehaa736
- 3 Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219-29. doi:10.1056/NEJMoa2025845
- 4 Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385:2252-63. doi:10.1056/NEJMoa2110956
- 5 European Medicines Agency. Kerendia. Assessment report EMA/78746/2022, 16 December 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kerendia-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 6 Ingelfinger JR, Rosen CJ. Finerenone – Halting relative hyperaldosteronism in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:2285-6. doi:10.1056/NEJMe2031382
- 7 Mayne KJ, Herrington WG. In patients with type 2 diabetes and CKD, finerenone improved CV and kidney outcomes. *Ann Intern Med.* 2022;175:JC54. doi:10.7326/J22-0029
- 8 Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2022; 102:s1-s127. doi:10.1016/j.kint.2022.06.008
- 9 The Medical Letter. In brief: Finerenone (Kerendia) for diabetic kidney disease. *Med Letter Drugs Ther.* 2023;65:15-6. doi:10.58347/tml.2023.1668e
- 10 European Medicines Agency. Kerendia. Assessment report (variation) EMA/41550/2023, 15 December 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kerendia-h-c-5200-ii-0001-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- 11 Brett AS. Cardiovascular effects of finerenone, a new mineralocorticoid-receptor antagonist. *NEJM Journal Watch.* 2 September 2021. <https://www.jwatch.org/na54000/2021/09/02/cardiovascular-effects-finerenone-new-mineralocorticoid>

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.