

# Finérénone : une nouvelle avancée sur le chemin de la néphroprotection

Pr Pierre DELANAYE <sup>a,b</sup> et Pre Sophie DE SEIGNEUX <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Service de néphrologie, dialyse et transplantation, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique

<sup>b</sup>Service de néphrologie-dialyse-aphérese, Hôpital universitaire Carémeau, Place du Professeur-Debré, 30029 Nîmes, France

<sup>c</sup>Service de néphrologie et hypertension, Hôpitaux universitaires de Genève

## RESUMÉ

La finérénone est un antagoniste non stéroïdien du récepteur des minéralocorticoïdes avec une structure, un volume de distribution et une demi-vie différents de la spironolactone. Cette molécule a récemment été testée dans deux grands essais randomisés et contrôlés chez des patients avec une néphropathie diabétique avérée (en termes de débit de filtration glomérulaire et d'albuminurie) et un blocage optimal du système rénine-angiotensinealdostérone (SRAA). Les résultats attestent d'une néphroprotection et d'une cardioprotection conférées par cette molécule, en addition aux bloqueurs du SRAA, sur des critères de jugement durs. Le risque d'hyperkaliémie était supérieur au placebo, mais acceptable. Une question ouverte reste celle de la place de cette molécule par rapport aux gliflozines, ayant aussi prouvé une protection cardiorénale.

## ABSTRACT

Finerenone: a new step on the way to nephroprotection.

Finerenone is a new mineralocorticoid receptor antagonist with a different structure, volume of distribution and half-life compared to spironolactone. This drug has been tested in two large, randomized trials including diabetic patients with chronic kidney disease (in terms of glomerular filtration rate and albuminuria) and already treated by renin-angiotensin system blockade. Results are positive on hard renal- and cardiac endpoints. Risk of hyperkalaemia is higher than with placebo but is considered as acceptable. An open question that will be tested in further studies is the role of finerenone in the context of a treatment by gliflozins, drugs that also showed cardiorenal protection.

## INTRODUCTION

La néphropathie diabétique est la première cause de maladie rénale chronique (MRC) dans nos sociétés occidentales. La prise en charge générique de la MRC a beaucoup évolué ces dernières années. L'avènement récent d'une nouvelle classe thérapeutique, les gliflozines (ou inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2), a révolutionné la prise en charge de la néphropathie diabétique (et non diabétique), avec des résultats de néphroprotection impressionnants, qu'ils soient exprimés en termes de pente de débit de filtration glomérulaire (DFG) ou de recours à la dialyse ou à la transplantation.<sup>1,2</sup> Cette néphroprotection est observée en sus d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2). Une inhibition plus complète de ce système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), soit en combinant IECA et ARA2, soit en combinant l'une de ces deux thérapeutiques à un inhibiteur direct de la rénine, s'est révélée globalement décevante. La sécurité d'emploi de ces associations était mise en cause avec, notamment, des épisodes trop fréquents d'hyperkaliémie.<sup>1</sup> Ces résultats ont probablement freiné le développement d'études de grande ampleur sur la combinaison ARA2 ou IECA avec les bloqueurs directs du récepteur des minéralocorticoïdes que sont la spironolactone ou l'éplérénone, et ce en dépit de résultats encourageants en termes de contrôle de l'albuminurie.<sup>3,4</sup> La finérénone s'inscrit, au départ, dans cette stratégie globale de blocage renforcé du SRAA.

## BASES PHARMACOLOGIQUES

La caractérisation pharmacologique de la finérénone date de 2012. Elle est décrite comme un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde plus sélectif que la spironolactone et plus puissant que l'éplérénone avec un site de liaison, un volume de distribution et une affinité pour le récepteur qui sont différents. Étonnamment, cette dihydronaphthyridine 22 (nom complet de la finérénone) fait partie de la famille des dihydropyridines.<sup>5</sup> Sa demi-vie, chez le sujet sain, est courte (2-3 heures). Cette demi-vie courte et le fait que la finérénone se distribue également entre le rein et le cœur pourraient expliquer le risque moindre d'hyperkaliémie liée à ce traitement (par rapport à la spironolactone). La molécule est complètement absorbée après administration orale, sa biodisponibilité se situe à 45 % (effet de premier passage intestinal important). Elle est en partie liée à l'albumine et sa pharmacocinétique est linéaire. Une insuffisance hépatique ne requiert pas d'adaptation posologique. Un DFG inférieur à 50 ml/min est associé à une exposition au médicament augmentée de près de 50 %, sans que la concentration maximale ne soit cependant affectée. Il est

donc recommandé d'utiliser la finérénone à 10 mg en dose d'attaque en cas de DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Toutefois, sous contrôle de la kaliémie, une augmentation à 20 mg (posologie usuelle recommandée) peut être envisagée.<sup>6,7</sup> La finérénone est métabolisée principalement par le cytochrome CYP3A4,<sup>8</sup> ce qui expose à des interactions avec des inhibiteurs de ce cytochrome. Elle est excrétée dans les urines (80 %) et dans les selles (20 %), quasi exclusivement sous forme de métabolites.<sup>9</sup>

Chez l'animal, de nombreuses études ont démontré des effets bénéfiques, notamment sur l'hypertrophie et la fibrose cardiaques, la fonction ventriculaire, la survenue d'une protéinurie et les lésions rénales d'ischémie/reperfusion. Les effets bénéfiques de la finérénone au niveau rénal sont le plus souvent expliqués par un effet natriurétique classique et attendu, auquel s'ajoute un effet anti-inflammatoire et/ou antifibrotique.<sup>10-12</sup>

La première étude de phase 2 s'est surtout concentrée sur les conséquences en termes de kaliémie. En tout, 389 patients insuffisants cardiaques ont été inclus et traités, pendant 4 semaines, par spironolactone (n = 63), placebo (n = 65) ou finérénone à la dose de 2,5 (n = 66), 5 (n = 67), ou 10 mg, cette dernière dose en 1 (n = 67) ou 2 prises par jour (n = 65). L'augmentation du potassium dans tous les groupes finérénone était significativement moins importante qu'avec la spironolactone. Chez ces patients, majoritairement normoalbuminuriques, une diminution de l'albuminurie était observée dans tous les groupes traités, par rapport au placebo.<sup>13</sup> Ces premiers résultats ont favorisé la réalisation d'essais cliniques de plus grande envergure, à la fois dans le domaine de l'insuffisance cardiaque et dans celui de la MRC, sujet du présent article.

## PREMIÈRE ÉTUDE EN NÉPHROLOGIE

La première étude de phase 3 utilisant la finérénone (nommée ARTS, pour Mineralocorticoid Receptor Antagonism Tolerability Study) concernait le sujet diabétique de type 2 avec une MRC.<sup>14</sup> Cette étude multicentrique, versus placebo, a randomisé 823 patients suivis durant 90 jours. L'âge moyen était de 64,2 ans et 78 % des sujets étaient des hommes. L'albuminurie de départ (médiane exprimée en mg/g de créatinine) variait, selon les groupes, entre 159 et 250 mg/g (36,7 % des patients avaient une albuminurie de stade A3, soit > 300 mg/g). Le DFG moyen variait entre 66 et 72 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (40 % avaient un DFG ≤ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Le groupe placebo incluait 94 patients, les autres étant traités par différentes doses de finérénone. À l'inclusion, tous les patients devaient recevoir un inhibiteur du SRAA et avoir une kaliémie ≤ 4,8 mmol/l. La finérénone faisait mieux que le placebo sur le ratio albuminurie de départ/albuminurie à 90 jours (critère de jugement principal). Le profil d'effets indésirables était identique dans les deux groupes. Douze patients (1,5 %) ont présenté

une kaliémie > 5,6 mmol/l, impliquant un arrêt du traitement, et tous étaient dans le groupe finérénone. Ces résultats ont été jugés encourageants, bien que limités à 90 jours.<sup>14</sup>

## LE TEMPS DES GRANDS ESSAIS RANDOMISÉS : FIDELIO-DKD ET FIGARO

Les deux grands essais publiés à ce jour avec la finérénone concernent les sujets adultes, diabétiques de type 2, sans décompensation cardiaque symptomatique, déjà traités par IECA ou ARA2 et présentant différents degrés de MRC, tout en ayant une kaliémie à l'inclusion  $\leq 4,8$  mmol/l. Ce sont deux essais randomisés versus placebo avec une dose de finérénone de 10 mg si le DFG estimé était entre 25 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et de 20 mg si le DFG estimé était supérieur (une augmentation à 20 mg était encouragée si la kaliémie restait sous 4,8 mmol/l après 1 mois de traitement par 10 mg).<sup>15,16</sup>

### FIDELIO-DKD

L'étude FIDELIO-DKD (pour Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease) a inclus 2833 patients dans le bras finérénone et 2841 dans le bras placebo. Les critères d'inclusion de MRC étaient soit une albuminurie entre 30 et 300 mg/g et un DFG entre 25 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, soit une albuminurie entre 300 et 5000 mg/g et un DFG entre 25 et 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le critère de jugement primaire était un critère composite (**tableau 1**). Les caractéristiques des patients inclus sont également résumées dans le **tableau 1**. Le suivi médian a été de 2,6 ans. L'incidence du critère composite primaire a été significativement plus faible dans le groupe finérénone (17,8 %) que dans le groupe placebo (**tableau 1**). La diminution de la protéinurie, jugée après 4 mois, était également plus importante dans le groupe finérénone (HR = 0,69 ; IC 95 % : 0,66-0,71). Le nombre d'effets indésirables s'avérait équivalent dans les deux groupes, y compris sur la survenue d'une insuffisance rénale aiguë. L'effet de la finérénone sur la pression artérielle est jugé négligeable. La kaliémie est effectivement plus élevée de 0,23 mmol/l dans le groupe finérénone, avec un maximum atteint à 4 mois et une concentration qui reste stable après.<sup>15</sup> Aucun décès sur hyperkaliémie n'a été déploré. Une kaliémie > 5,5 et 6,0 mmol/l a été retrouvée respectivement dans 21,7 et 4,5 % des cas dans le groupe traité versus 9,8 et 1,4 % des cas dans le groupe placebo. Le risque d'hyperkaliémie, comme attendu, est plus élevé en cas de DFG bas.<sup>15</sup> Plusieurs études de sous-groupes de FIDELIO, prédéfinies, ont été publiées et démontrent que l'efficacité de la finérénone persiste dans différents sous-groupes.<sup>17-19</sup>

## FIGARO

L'étude FIGARO (pour Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease) comportait un critère de jugement primaire, composite, de type cardiovasculaire. Les événements rénaux ne constituaient « qu'un critère de jugement secondaire. Les critères de MRC consistaient soit en une albuminurie entre 30 et 300 mg/g et un DFG entre 25 et 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, soit en une albuminurie entre 300 et 5000 mg/g et un DFG  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le risque rénal des patients dans FIGARO est donc globalement moindre que dans FIDELIODKD. Le suivi a été de 3,4 ans. Les caractéristiques des patients inclus ainsi que les principaux résultats « rénaux » de FIGARO sont résumés dans le **tableau 1**. L'effet de la finérénone sur l'albuminurie à 4 mois est significatif (-32 % ; HR = 0,68 ; IC 95 % : 0,65-0,70). Les conclusions en termes de sécurité d'emploi étaient les mêmes que dans FIDELIODKD. Plus d'épisodes d'hyperkaliémie ont été observés sous finérénone que sous placebo (10,8 vs 5,3 %). La kaliémie était plus élevée de 0,16 mmol/l dans le groupe finérénone, avec un maximum atteint à 1 mois et une concentration qui restait stable dans le reste du suivi.<sup>16</sup> Une analyse prédéfinie des résultats de FIGARO en fonction du niveau d'albuminurie (stade A2 vs stade A3) a été récemment publiée. La finérénone semblait plus efficace dans le groupe avec albuminurie plus élevée (stade A3).<sup>20</sup> Notons également qu'une analyse couplée de FIGARO et FIDELIO-DKD, appelée FIDELITY, démontrait un effet bénéfique significatif sur tous les critères de jugement à visée « rénale ».<sup>21</sup>

**Tableau 1** - Comparaison des études FIDELIO-DKD et FIGARO

**En gras** : résultats significatifs.

DFG : débit de filtration glomérulaire (en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ; HR : Hazard Ratio ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; MRC : maladie rénale chronique ; RACU : rapport albumine sur créatinine urinaire (en mg/g).

	FIDELIO-DKD	FIGARO
Échantillon (finérénone/placebo)	2833/2841	3686/3666
<b>Critères principaux d'inclusion</b>		
DFG et RACU	RACU entre 30 et 300 et DFG entre 25 et 60 ou RACU entre 300 et 5000 et DFG entre 25 et 75	RACU entre 30 et 300 et DFG entre 25 et 90 ou RACU entre 300 et 5000 et DFG ≥ 60
<b>Principales caractéristiques à l'inclusion</b>		
Âge (ans)	65,6 ± 9,1	64,1 ± 9,8
Proportion d'hommes (%)	70,2	69,4
Hémoglobine glyquée (%)	7,7 ± 1,3	7,7 ± 1,4
Pression artérielle systolique (mm Hg)	138,0 ± 14,4	135,8 ± 14,0
DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	44,3 ± 12,6	67,8 ± 21,7
DFG ≥ 60 (%)	11,6	61,7
45 ≤ DFG < 60 (%)	33,5	20,9
25 ≤ DFG < 45 (%)	52,5	17,0
RACU (mg/g) (médiane (quartiles))	852 (446; 1634)	308 (108; 740)
RACU < 30 (%)	0,4	2,8
30 ≤ RACU < 300 (%)	12,1	46,4
300 ≥ RACU (%)	87,5	50,7
<b>Principaux résultats «rénaux»</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>HR (IC 95%)</b>
Composite (déclin du DFG ≥ 40%, insuffisance rénale, mort d'une cause rénale)	<b>0,82 (0,73-0,93)</b>	0,87 (0,76-1,01)
Déclin du DFG ≥ 40%	<b>0,81 (0,72-0,92)</b>	0,87 (0,75-1,00)
Insuffisance rénale (greffe, dialyse ou DFG < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,87 (0,72-1,05)	0,72 (0,49-1,05)
Dialyse ou greffe	0,86 (0,67-1,10)	<b>0,64 (0,41-0,995)</b>
DFG < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,82 (0,67-1,01)	0,71 (0,43-1,16)
Composite (déclin du DFG ≥ 57%, insuffisance rénale, mort d'une cause rénale)	<b>0,76 (0,65-0,90)</b>	<b>0,77 (0,60-0,99)</b>
Déclin du DFG ≥ 57%	<b>0,68 (0,55-0,82)</b>	0,76 (0,58-1,00)

## LES GLIFLOZINES : MOLÉCULES CONCURRENTES OU COMPLÉMENTAIRES ?

Si une comparaison stricte devait être faite entre les gliflozines et la finérénone, le nombre d'études, le nombre total de patients inclus, le nombre de patients à traiter pour être efficace et les résultats en termes de critères de jugement « dur » sont aujourd'hui, à notre avis, en faveur des gliflozines. Ces dernières médications ont été testées sur un panel plus large de MRC : albuminurie haute ou normale, DFG estimé normal ou abaissé, MRC diabétique ou non diabétique, avec un nombre élevé d'essais donnant des résultats très homogènes. En comparaison, la finérénone ne peut se targuer « que » de deux grands essais randomisés et d'une efficacité surtout décrite chez les patients avec un niveau élevé d'albuminurie (stade A3) et un niveau relativement bas de DFG (entre 25 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Le profil de sécurité, notamment en ce qui concerne la kaliémie, est

également en faveur des gliflozines, avec un risque d'hyperkaliémie qui semble même diminuer avec ce traitement.<sup>22</sup>

Une comparaison directe entre les résultats de FIDELIODKD et des études sur la canagliflozine comme CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy) n'est pas aisée.<sup>23,24</sup> Une analyse post hoc de FIDELIO-DKD a considéré uniquement les patients qui répondaient aux critères d'inclusion de l'étude CREDENCE. Le critère de jugement cardiorénal était commun aux 2 études. La diminution des événements était de 26 % dans le groupe finérénone par rapport au placebo et augmentait à 28 % après ajustement sur le nombre de patients avec un antécédent d'insuffisance cardiaque. Ces chiffres sont comparables, pour les auteurs, à la réduction de 30 % des mêmes événements observés dans CREDENCE. Cette analyse post hoc doit cependant être interprétée avec prudence.<sup>23</sup>

Plutôt que d'envisager ces deux traitements comme concurrents, il pourrait être bien plus productif de les considérer ensemble.<sup>23</sup> Si les deux thérapeutiques ont un effet natriurétique,<sup>25</sup> leurs autres mécanismes d'action sur le rein pourraient être complémentaires. Des données intéressantes, suggérant un effet synergique des deux molécules, ont été publiées chez l'animal.<sup>12</sup> Les données chez l'homme sont, à ce jour, assez parcellaires. Dans l'étude DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease), l'effet néphroprotecteur de la dapagliflozine était retrouvé indépendamment de la prescription d'antagonistes classiques des récepteurs des minéralocorticoïdes. Cette combinaison n'était cependant retrouvée que chez 5,3 % des patients inclus.<sup>26</sup> Dans FIDELIO-DKD, moins de 5 % des patients recevaient une gliflozine à l'inclusion (et environ 6 % débuteront le traitement au cours du suivi).<sup>15</sup> Sur ce nombre peu important de patients, le bénéfice de la finérénone semble indépendant de la prescription de gliflozine.<sup>27</sup> Dans FIGARO, 8,4 % des patients inclus étaient traités par gliflozine (et environ 15 % débuteront le traitement durant l'essai). Le bénéfice cardiovasculaire de la finérénone était conservé chez les patients avec ou sans gliflozines, d'où un possible intérêt de la combinaison des deux traitements.<sup>16</sup> Comme les gliflozines diminuent le risque d'hyperkaliémie,<sup>22</sup> cet effet pourrait être intéressant lors d'une prescription concomitante de finérénone.<sup>23,28</sup> Une étude est en cours pour répondre à cette question.

## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Des données cliniques récentes sont en faveur d'un usage de la finérénone, en plus des habituels IECA ou ARA2, dans la prise en charge globale de la néphropathie diabétique. La finérénone semblerait, pour ce qui concerne la protection rénale, surtout efficace chez les patients avec un

DFG diminué et une albuminurie significative. Elle pourrait jouer un rôle complémentaire avec les gliflozines, rôle à vérifier dans des études spécifiques. La place de la finérénone doit encore être précisée chez le sujet avec un DFG diminué, mais qui n'a pas d'albuminurie. La finérénone pourrait aussi avoir un rôle à jouer dans la néphropathie non diabétique, mais les données actuelles sont quasi inexistantes. Enfin, vu les résultats cardiovasculaires de FIGARO, ce traitement mériterait d'être testé chez le sujet avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée.

Le risque redouté d'hyperkaliémie est, à ce jour, jugé raisonnable avec la finérénone, mais ce jugement est principalement basé sur une comparaison des données « historiques » de la littérature concernant le double blocage par IECA et/ou ARA2 et/ou aliskirène. Il n'y a pas (et il n'y aura probablement jamais) de comparaison directe de la finérénone avec la spironolactone ou l'éplérénone dans des études à long terme. De même, les épisodes d'hyperkaliémie, avec les traitements qui interfèrent avec le SRAA (et notamment la spironolactone), semblent toujours plus fréquents dans la vie réelle que dans les études. Enfin, il faut aussi rappeler que seuls les patients avec une kaliémie au départ  $\leq 4,8$  mmol/l étaient inclus dans les grands essais. Par ailleurs, il paraît raisonnable de recommander de suspendre le traitement (comme c'est d'ailleurs le cas avec les inhibiteurs du SRAA ou les gliflozines) en cas de déshydratation, de sepsis ou de chirurgie majeure. La combinaison avec les gliflozines et/ou l'utilisation des nouveaux chélateurs de potassium pourraient à l'avenir limiter ce risque d'hyperkaliémie.

L'association américaine de diabétologie préconise ce traitement chez les patients avec néphropathie diabétique, intolérants aux gliflozines et chez les patients à très haut risque. L'indication actuelle dépendra des conditions de remboursement de chaque pays mais il nous semble qu'un patient présentant une albuminurie persistante à plus de 300 mg après correction de tous les facteurs habituels, blocage du SRAA et mise sous gliflozine, pourrait bénéficier de ce traitement additif, si la kaliémie le permet. Nous restons par ailleurs dans l'attente d'autres recommandations internationales et d'études supplémentaires pour affiner ces indications.

### **Implications pratiques**

- La finérénone réduit les événements rénaux, principalement chez les patients avec une albuminurie significative et/ou une diminution du débit de filtration glomérulaire
- Une surveillance de la kaliémie chez les patients traités semble raisonnable. Par ailleurs, un traitement ne peut être débuté que chez les patients avec une kaliémie inférieure à 4,8 mmol/l

- L'association de la finérénone avec les gliflozines pourrait s'avérer particulièrement intéressante

Conflit d'intérêts : Pierre Delanaye et Sophie de Seigneux déclarent des conflits d'intérêts avec AstraZeneca et Bayer.

## Bibliography

- 1 Delanaye P, Scheen AJ. Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(3):277-94.
- 2 Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 : focus sur le rein et la néphroprotection. *Rev Med Suisse.* 2021;17(747):1397-403.
- 3 Bombback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(2):199-211.
- 4 Bolognani D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):CD007004.
- 5 Bärfacker L, Kuhl A, Hillisch A, et al. Discovery of BAY 94-8862: a nonsteroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for the treatment of cardiorenal diseases. *ChemMedChem.* 2012;7(8):1385-403.
- 6 Heinig R, Gerisch M, Engelen A, Nagelschmitz J, Loewen S. Pharmacokinetics of the Novel, Selective, Non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone in Healthy Volunteers: Results from an Absolute Bioavailability Study and Drug-Drug Interaction Studies In Vitro and In Vivo. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018;43(6):715-27.
- 7 Lentini S, Heinig R, Kimmeskamp- Kirschbaum N, Wensing G. Pharmacokinetics, safety and tolerability of the novel, selective mineralocorticoid receptor antagonist finerenone – results from first-in-man and relative bioavailability studies. *Fundam Clin Pharmacol.* 2016;30(2):172-84.
- 8 Gerisch M, Heinig R, Engelen A, et al. Biotransformation of Finerenone, a Novel Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist, in Dogs, Rats, and Humans, In Vivo and In Vitro. *Drug Metab Dispos.* 2018;46(11):1546-55.
- 9 Wendl T, Frechen S, Gerisch M, Heinig R, Eissing T. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to predict CYP3A4-mediated drug-drug interactions of finerenone. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2022;11(2):199-211.

10 Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal 2014;64(1):69-78.

11 Barrera-Chimal J, Estrela GR, Lechner SM, et al. The myeloid mineralocorticoid receptor controls inflammatory and fibrotic responses after renal injury via macrophage interleukin-4 receptor signaling. *Kidney Int.* 2018;93(6):1344-55.

12 Kolkhof P, Hartmann E, Freyberger A, et al. Effects of Finerenone Combined with Empagliflozin in a Model of Hypertension-Induced End-Organ Damage. *Am J Nephrol.* 2021;52(8):642- 52.

13 Pitt B, Kober L, Ponikowski P, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Hear J.* 2013;34(31):2453-63.

14 \*Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy :A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(9):884-94.

15 \*\*Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-29.

16 \*\*Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-63.

17 Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with CKD and T2D with and without heart failure: A prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Hear Fail.* 2022. DOI:10.1002/ejhf.2469.

18 Rossing P, Burgess E, Agarwal R, et al. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes According to Baseline HbA1c and Insulin Use: An Analysis From the FIDELIO-DKD Study. *Diabetes Care.* 2022;45(4):888-97.

19 Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation.* 2021;143(6):540-52.

20 Ruilope LM, Pitt B, Anker SD, et al. Kidney outcomes with finerenone: An analysis from the FIGARO-DKD study. *Nephrol Dial Transpl.* 2022;gfac157. DOI: 10.1093/ndt/gfac157.

21 \*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 Hear J.* 2022;43(6):474-84.

22 Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People with Type 2 diabetes: A Meta-analysis of Individual Participant Data from Randomized Controlled Trials. *Circulation.* 2022;145(19):1460-70.

23 Neuen BL, Jardine MJ. SGLT2 inhibitors and finerenone: one or the other or both? *Nephrol Dial Transpl.* 2022;37(7):1209-11.

24 \*Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, et al. Effects of canagliflozin versus finerenone on cardiorenal outcomes: exploratory post hoc analyses from FIDELIO-DKD compared to reported CREDENCE results. *Nephrol Dial Transpl.* 2022;37(7):1261-9.

25 Delanaye P, Scheen AJ. The diuretic effects of SGLT2 inhibitors: A comprehensive review of their specificities and their role in renal protection. *Diabetes Metab.* 2021;47(6):101285.

26 Provenzano M, Jongs N, Vart P, et al. The Kidney Protective Effects of the Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor, Dapagliflozin, Are Present in Patients With CKD Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists. *Kidney Int Rep.* 2021;7(3):436-43.

27 Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, et al. Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes With or Without Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *Kidney Int Rep.* 2022;7(1):36-45.

28 Agarwal R, Joseph A, Anker SD, et al. Hyperkalemia Risk with Finerenone : Results from the FIDELIO-DKD Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(1):225-37.

**\* à lire \*\* à lire absolument**