

Bulletin de la Dialyse à Domicile

Intérêts des stabilisateurs du HIF en dialyse à domicile

(Interest of HIF stabilizers in home dialysis)

Guy Rostoker ^{1,2}

¹Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris, 75005 Paris, France

²Service de Néphrologie et de Dialyse, Hôpital Privé Claude Galien, Ramsay Santé, 91480 Quincy-sous-Sénart, France

Pour citer : Rostoker G. Interest of HIF stabilizers in home dialysis. Bull Dial Domic [Internet]. ;6(1). Available from DOI : <https://doi.org/10.25796/bdd.v6i1.77073>

Note : this publication is bi-lingual. English original text available same url : <https://doi.org/10.25796/bdd.v6i1.77073>

Résumé

Les dustats ou stabilisateurs du Hypoxia-inducible factor (HIF) sont des molécules de petite taille données par voie orale avec une très faible élimination rénale (sans adaptation posologique au cours de la maladie rénale chronique (MRC)), analogues avec effet antagoniste du 2-oxoglutarate, substrat naturel de la HIF-Prolyl hydroxylase à l'origine de l'inhibition de cet enzyme. Il en résulte un état de simulation d'hypoxie permettant l'accumulation de HIF- α dans les cellules puis une érythropoïèse coordonnée avec synthèse d'érythropoïétine, diminution de la production hépatique d'hepcidine et optimisation du métabolisme martial. Les stabilisateurs du HIF ont fait uniquement l'objet d'études cliniques de non-infériorité versus les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE). Le critère principal de jugement pour les essais thérapeutiques de toutes ces différentes molécules était la variation du taux d'hémoglobine. Les dustats corrigent de façon similaire aux ASE l'anémie de la MRC avancée non dialysée et dialysée.

Six molécules de dustat sont à un stade avancé de développement : le Roxadustat, le Daprodustat, le Vadadustat, l'Enarodustat, le Desidustat et le Molidustat. Seul le Roxadustat ou Evrenzo[®], possède actuellement une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe obtenue en août 2021. Seulement deux études ont été dédiées à la dialyse péritonéale l'une avec le Roxadustat, l'autre avec le Daprodustat. La dialyse à domicile apparaît être une indication élective des stabilisateurs du HIF du fait de leur absence de nécessité de la chaîne du froid et de leur impact positif sur le métabolisme martial et des difficultés et imperfections du traitement actuel de l'anémie par les ASE et les dérivés du fer dans cette population de malades.

Mots clés : ASE, dialyse à domicile, stabilisateur du HIF, traitement de l'anémie.

Summary

Hypoxia-inducible factor (HIF) stabilizers or dustats are orally administered small molecules with very low renal elimination (without adaptation during chronic kidney disease (CKD) analogues with antagonistic effect of 2-oxoglutarate, a naturally occurring substrate of HIF-Prolyl Hydroxylase at the origin of the inhibition of this enzyme. This results in a simulated state of hypoxia allowing the accumulation of HIF- α in the cells followed by coordinated erythropoiesis with erythropoietin synthesis, decreased hepatic hepcidin production and optimization of iron metabolism. HIF stabilizers have only been studied in non-inferiority clinical trials versus erythropoiesis stimulating agents (ESAs). The primary endpoint for the therapeutic trials of all these different molecules was the change in hemoglobin level. Dustat corrects anemia in advanced non-dialysis and dialysis CKD in a similar way to ESAs.

Six HIF stabilizers molecules are in advanced development: Roxadustat, Daprodustat, Vadadustat, Enarodustat, Desidustat and Molidustat. Only Roxadustat or Evrenzo[®], currently has a marketing authorization in Europe obtained in August 2021. Only two studies have been dedicated to peritoneal dialysis, one with Roxadustat, the other with Daprodustat. Home dialysis appears to be an elective indication for HIF stabilizers because of their absence of cold chain necessity and their positive impact on iron metabolism and the difficulties and imperfections of the current treatment of anemia with ESA and intravenous iron in this patient population.

Keywords: Anemia treatment, ESA, HIF stabilizer, home dialysis.

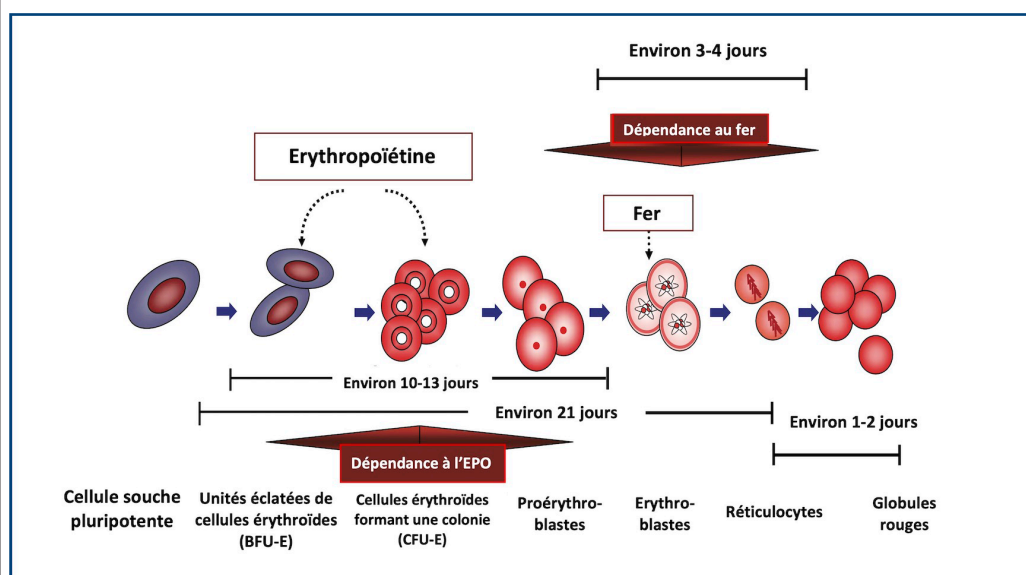
Coordonnées : Dr Guy Rostoker, Service de Néphrologie et de Dialyse, Hôpital Privé Claude Galien, Ramsay Santé, 20 route de Boussy, 91480 Quincy-sous-Sénart, France.

Email : rostotom@orange.fr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4383-3825>

1. Rappel sur les agents stimulant l'érythropoïèse

L'érythropoïétine (EPO) recombinante a représenté en 1987 une révolution thérapeutique dans la prise en charge de l'anémie de la maladie rénale chronique (MRC) transformant la qualité de vie des patients dialysés et améliorant la mortalité et la morbidité liées à cette anémie sévère [1]. Il s'agit d'un traitement physiopathologique car l'anémie de la MRC est principalement liée à une diminution importante de la production d'érythropoïétine par les reins malades comme attestés par les taux fortement diminués d'érythropoïétine circulante au cours de la MRC ; il existe en outre un parallélisme entre la gravité de l'insuffisance rénale et la diminution des taux d'érythropoïétine circulante [2]. L'érythropoïétine est un facteur de croissance agissant sur la moelle osseuse aux premières étapes de l'érythropoïèse ; l'EPO agit ainsi sur les unités éclatées de cellules érythroïdes (Burst-Forming unit-erythroid cells (BFU-E cells)), les cellules érythroïdes formant des colonies (Colony Forming unit-erythroid cells (CFU-E cells)) et les proérythroblastes [3] par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique ; à noter qu'à côté de cette phase précoce dépendante de l'EPO, l'érythropoïèse comporte une phase plus tardive dépendante de l'incorporation de fer dans le noyau hème de l'hémoglobine (Figure 1).



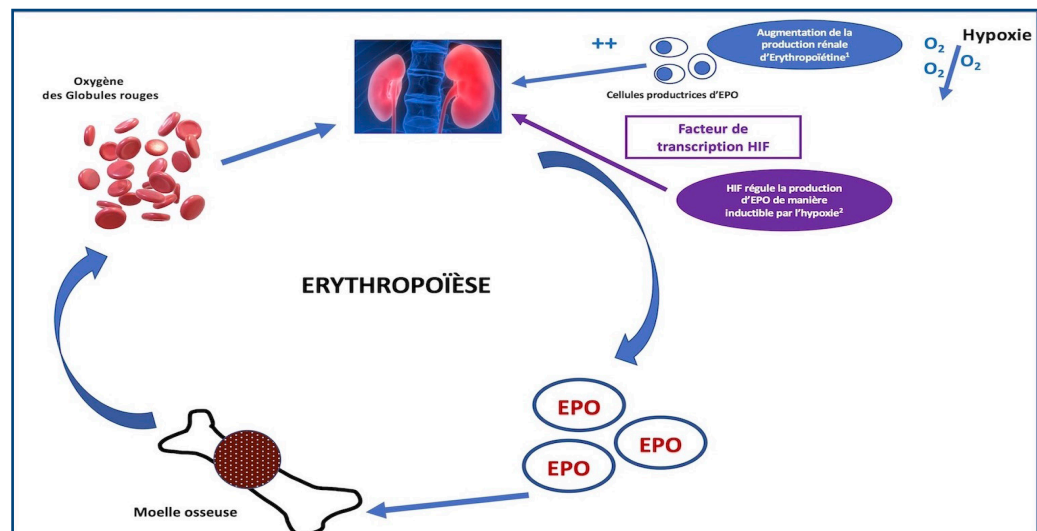
↑ Figure 1. EPO et fer dans l'érythropoïèse
 Figure selon l'article de Besarab A, et al, [3].

L'EPO, outre son action principale sur l'érythropoïèse, est aussi un facteur de croissance pléiotrope agissant durant le développement fœtal non seulement sur l'érythropoïèse mais aussi sur l'angiogenèse, le développement cérébral du fœtus, ainsi que la protection neuronale, rétinienne et vasculaire et la cicatrisation des plaies à l'âge adulte [4]. La production d'EPO a lieu dans le foie durant la vie fœtale puis à partir de la naissance dans les reins ; notons qu'il a été récemment montré qu'au cours de la MRC, le foie prenait le relais des reins déficients pour la synthèse d'érythropoïétine, d'autant plus que la fonction rénale est altérée [5].

2. La synthèse d'érythropoïétine est stimulée par l'hypoxie et le facteur HIF

La production d'EPO a lieu dans les reins (et le foie) en réponse au changement de l'oxygénation tissulaire ou hypoxie [6]. L'hypoxie conduit à la transcription du gène de l'érythropoïétine

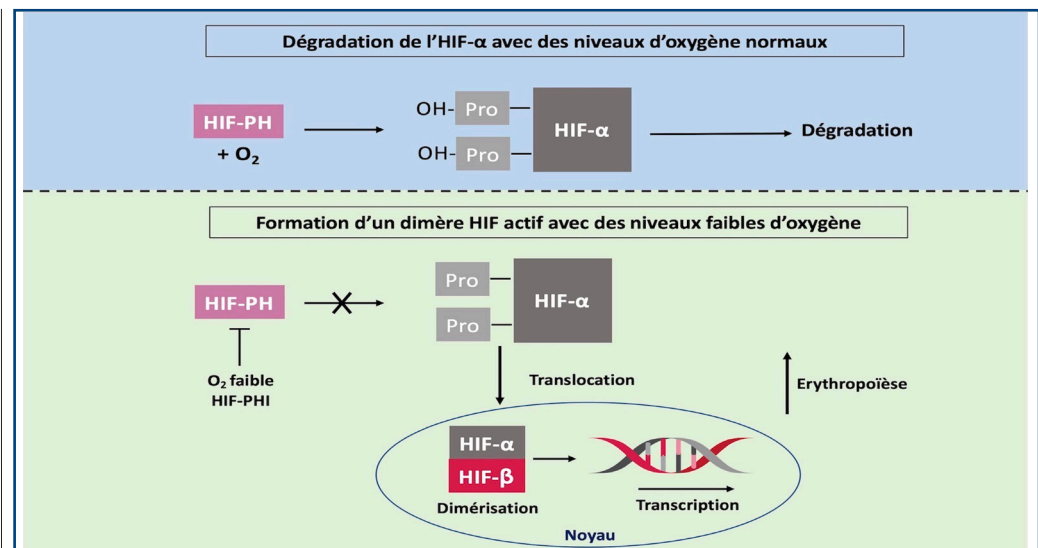
dans les fibroblastes interstitiels péritubulaires et dans le foie [6]. L'EPO favorise l'érythropoïèse dans les cellules pluripotentes de la moelle osseuse commises vers la lignée érythroblastique (BFU-E et CFU-E) et les proérythroblastes [6]. L'augmentation des érythrocytes circulants et de l'hémoglobine en résultant, conduit à une meilleure oxygénation des tissus [6]. C'est le facteur de transcription HIF (*Hypoxia-inducible Factor* = HIF = *Facteur induit par l'hypoxie*) dans les cellules rénales productrices d'EPO, qui régule la production d'érythropoïétine d'une manière inductible par l'hypoxie (*Figure 2*) [6].



↑ *Figure 2. Synthèse de l'EPO*
EPO : érythropoïétine ; HIF : facteur induit par l'hypoxie (hypoxia-inducible factor).
Figure adaptée de 1. Koury MJ and Haase VH, [6]. 2. Locatelli F, et al, [7].

Le taux de HIF- α est régulé par des enzymes spécifiques dénommées HIF-Prolyl Hydroxylase (HIF-PHD) qui déclenchent sa dégradation au niveau du protéasome. Il existe trois enzymes HIF-PHD chez l'homme qui hydroxylent le HIF- α et régulent ainsi sa stabilité : HIF-PHD1, HIF-PHD2 et HIF-PHD3 ; l'enzyme HIF-PHD2 est considéré comme le principal régulateur du HIF dans des conditions normales d'oxygénation [7].

L'activation du HIF est une réponse physiologique du corps en présence de faible niveau d'oxygène (hypoxie). En effet à des niveaux d'oxygène normaux, la HIF-Prolyl hydroxylase reste abondante. Elle provoque la dégradation de HIF- α et empêche ainsi l'activation d'une réponse hypoxique. Par contre, pendant les périodes d'hypoxie (de faible teneur en oxygène), la HIF-Prolyl hydroxylase est inactive, car l'oxygène est nécessaire à la réaction enzymatique, et le HIF- α va donc s'accumuler. Le HIF- α se dimérise alors avec le HIF- β exprimé de manière constitutive et le dimère se déplace vers le noyau permettant la transcription des gènes clés qui gèrent l'hypoxie [7]. Plusieurs centaines de gènes sont des cibles directes du HIF ; ces gènes jouent un rôle dans la migration cellulaire, la croissance et le cycle cellulaire, l'angiogenèse, la régulation vasomotrice, le métabolisme et la disponibilité du glucose, les fonctions barrière ainsi que la synthèse d'EPO et la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse (*Figure 3*) [8].



↑ Figure 3. Activation du HIF

HIF : facteur induit par l'hypoxie (hypoxia-inducible factor), HIF-PH : HIF prolyl hydroxylase, HIF-PHI : inhibition du HIF, Pro : proline

Figure adaptée de Locatelli F, et al, [7].

3. Généralités sur les stabilisateurs du HIF ou Dustats

3.1 Les différentes molécules

S'il existe environ une douzaine de molécules en développement, seules six en sont à un stade avancé :

- La première molécule de cette nouvelle classe est le Roxadustat ou Evrenzo[®], mis au point par la société américaine de biotechnologie Fibrogen (San Francisco, États-Unis) et développé par le laboratoire Astellas Pharma (Tokyo, Japon) au Japon, en Asie et en Europe et par le laboratoire AstraZeneca (Cambridge, Royaume-Uni) en Amérique du Nord. Evrenzo[®] possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) Européenne obtenue en août 2021 [9].

- La deuxième molécule de la classe des dustats est le Daprodustat développé par le laboratoire anglais GlaxoSmithKline (GSK, Brentford, Royaume-Uni) qui vient d'obtenir l'AMM aux USA en février 2023 [10].

- Les quatre autres molécules dont le développement apparaît actuellement avancé sont le Vadadustat (Vafseo[®] des laboratoires Akebia Therapeutics (Cambridge, Massachusetts, États-Unis) et Otsuka Pharmaceutical (Chiyoda, Tokyo, Japon)), l'Enarodustat (Enaroy[®] du laboratoire Kyowa Hakko Kirin, Tokyo, Japon), le Desidustat (Oxemi[®] du laboratoire indien Zydus Cadila Healthcare, Ahmedabad, Inde) et enfin le Molidustat du laboratoire allemand Bayer, Leverkusen, Allemagne [11-12].

3.2 Points communs du développement et des essais cliniques des stabilisateurs du HIF

Il s'agit de molécules données par voie orale (à la différence de la voie intraveineuse et sous-cutanée pour les ASE) qui ont fait uniquement l'objet d'études cliniques de non-infériorité versus les ASE de 1^{ère} génération (Eprex[®], Neorecormon[®]) et les ASE de 2^{ème} génération (Aranesp[®]) [11-12].

Le critère principal de jugement pour les essais thérapeutiques de toutes ces différentes molécules était la variation du taux d'hémoglobine [11-12] ; seules les études du Daprodustat utilisaient un critère de jugement principal combinant le taux d'hémoglobine et les évènements cardiovasculaires majeurs (*Major adverse cardiac events* (MACE)) comprenant les décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'accident vasculaire cérébral non fatal [11-12]. Ces essais cliniques ont été réalisés à la fois chez les hémodialysés et chez les patients ayant une MRC avancée non dialysée ; il existe de très rares études en dialyse péritonéale (DP), aucune en hémodialyse à domicile (HDD) en particulier quotidienne (HDDQ) [11-12]. La durée de ces études variait de 6 mois à une année. Il n'existait pas de signal de pharmacovigilance significatif ; un point commun à ces molécules est leur puissance pharmaceutique importante, supérieure à celle des ASE avec des corrections souvent rapides de l'hémoglobine pouvant expliquer l'excès de cas de thrombose de fistule ainsi que les rares phlébites et embolies pulmonaires observées durant ces études [11-12].

4. Mécanismes d'action des stabilisateurs du HIF ou Dustats

Il s'agit de petites molécules de synthèse ayant une très faible élimination rénale (sans adaptation posologique au cours de la MRC) analogues avec effet antagoniste du 2-oxoglutarate, substrat naturel de la HIF-Prolyl hydroxylase à l'origine de l'inhibition de cet enzyme. Il en résulte un état de simulation d'hypoxie permettant l'accumulation de HIF- α dans les cellules [11-12].

L'inhibition pharmacologique de la HIF-Prolyl hydroxylase 2 va induire la transcription des gènes de l'EPO et l'inhibition de la synthèse d'hepcidine à l'origine d'une érythropoïèse efficace et coordonnée. La production des érythrocytes fait suite à la conjonction de la production d'EPO et de la synthèse de ses récepteurs cellulaires associée à une augmentation de la disponibilité du fer.

Cette optimisation du métabolisme martial est due à l'accroissement de l'absorption intestinale de fer et du relargage du fer par les macrophages et les cellules du système réticulo-endothélial qui fait suite à l'inhibition de la synthèse d'hepcidine et à l'arrêt de la dégradation de la ferroportine, protéine exportant le fer depuis ces cellules [11-12]. Dans une étude ancillaire du Roxadustat, il a été montré que les concentrations sanguines en érythropoïétine chez les patients traités par ce dustat étaient proches des valeurs physiologiques alors que les concentrations d'érythropoïétine circulante sous

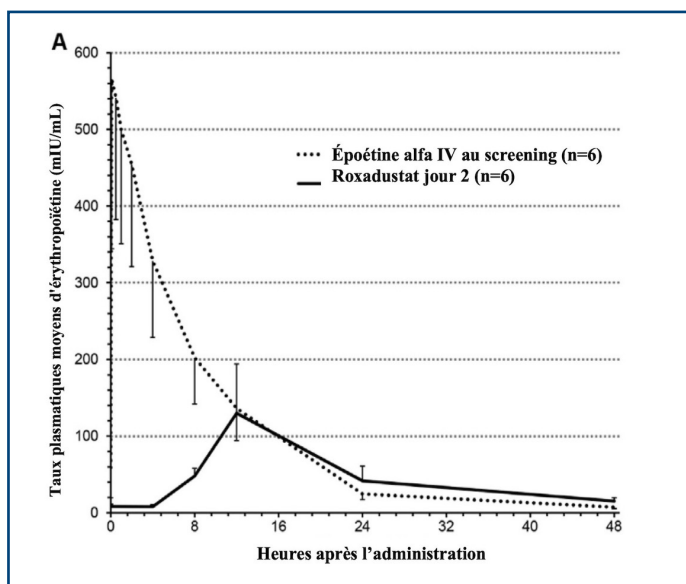
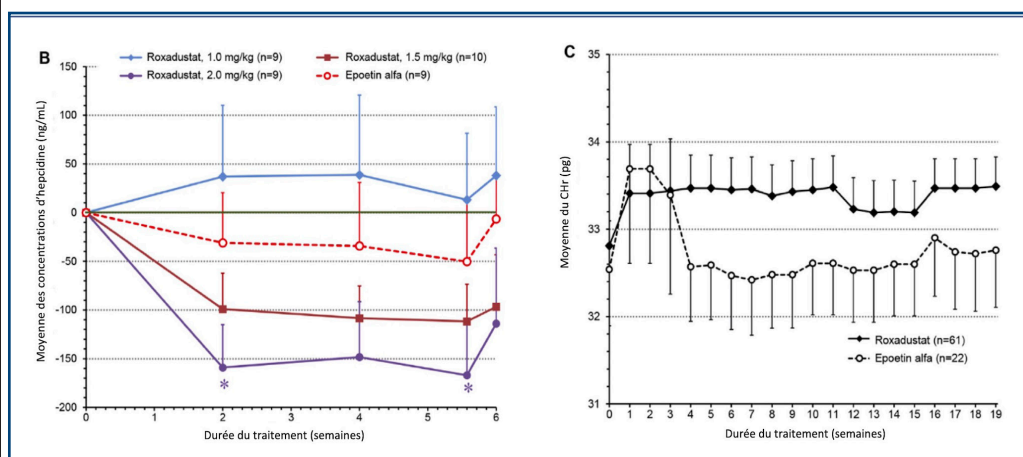


Figure 4. Effets pharmacodynamiques du roxadustat par rapport à l'époétine alfa
Les barres d'erreur représentent l'erreur standard de la moyenne. Ici taux plasmatiques moyens d'érythropoïétine pendant le traitement par le roxadustat par rapport à l'administration antérieure d'époétine alfa chez les mêmes patients (n=6). Figure selon l'article de Provenzano R, et al, [13].

Epoétine alfa apparaissaient largement supra-physiologiques (d'un facteur 5 à 6) (Figure 4) [13]. Dans ce même travail, le Roxadustat permettait de réduire de façon très significative l'hyperhepcidinémie du dialysé et augmentait l'utilisation du fer pour l'érythropoïèse comme attestée par la majoration du contenu en hémoglobine des réticulocytes (CHR) (Figure 5) [13]. On rappellera que l'inhibition de l'hepcidine hépatique sous dustat est indirecte, due à la production médullaire d'érythroferone.



↑ Figure 5. Effets pharmacodynamiques du roxadustat par rapport à l'époétine alfa.

Les barres d'erreur représentent l'erreur standard de la moyenne.

(B) Variation du taux d'hepcidine (ng/ml) par rapport aux valeurs initiales pendant 6 semaines de traitement dans les cohortes ayant les tailles d'échantillon les plus importantes ($n > 5$). * $P < 0,05$ (comparaison de la variation du taux d'hepcidine par rapport à la valeur initiale entre le groupe roxadustat à 2,0 mg/kg et le groupe époétine alfa). (C) Teneur moyenne en hémoglobine réticulocytaire (CHR) au cours du temps chez les participants traités par le roxadustat par rapport à ceux traités par l'époétine alfa et assignés au hasard à 19 semaines de traitement (dernière observation reportée, population évaluable pour l'efficacité).

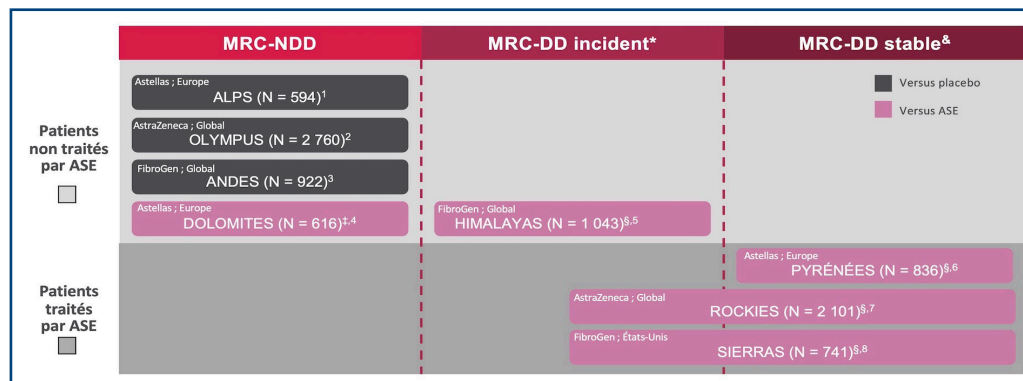
Figure selon l'article de Provenzano R, et al, [13].

5. Le Roxadustat ou Evrenzo®

L'Evrenzo® est le premier dustat commercialisé en Europe et en France. Son développement clinique a inclus 9 600 patients soit en insuffisance rénale avancée soit en dialyse (Figure 6) [14]. Il présente une efficacité similaire aux ASE pour traiter l'anémie de la MRC (Figure 7) [14]. Le résumé des caractéristiques du produit établi par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) précise (verbatim) « Dans quel cas est-il utilisé ? Evrenzo est un médicament utilisé chez l'adulte pour traiter les symptômes de l'anémie causée par une insuffisance rénale chronique ; Comment Evrenzo est-il utilisé ? les patients traités par un ASE et dont les taux d'hémoglobine sont stables ne doivent pas passer à un traitement par Evrenzo, sauf s'il existe une justification clinique et des bénéfices escomptés » ; en d'autres termes Evrenzo® peut être donné en 1^{ère} intention en pré-dialyse et en dialyse chez les patients « naïfs » d'ASE et en 2^{ème} intention en pré-dialyse et pour le dialysé en cas de résistance ou d'intolérance aux ASE selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) établi par l'EMA [15].

L'avis de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour Evrenzo® en date du 30 mars 2022 précise que son (verbatim) « Service Médical Rendu (SMR) est important uniquement chez les patients qui ne sont pas déjà traités par un agent stimulant l'érythropoïèse, non dialysés ou dialysés depuis moins de 4 mois » (Tableau I) [16]. L'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) d'Evrenzo® est de niveau V (ASMR V) (Tableau II) [16].

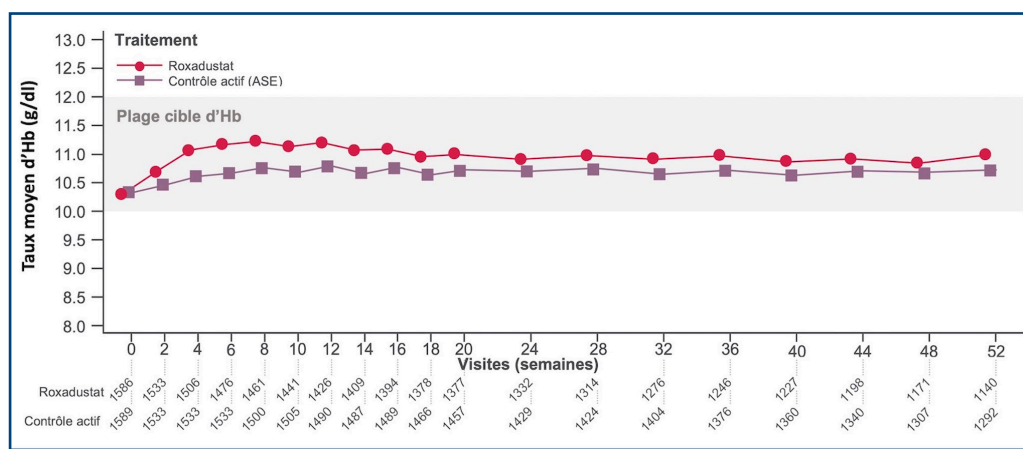
Actuellement le Roxadustat est aussi commercialisé dans les autres pays de l'Union Européenne et au Royaume-Uni, dans l'indication de l'AMM Européenne ainsi qu'au Japon et en Chine dans une indication plus large (MRC non dialysée et dialysée).



↑ Figure 6. Aperçu des essais cliniques du Roxadustat

*Sous-groupe de patients avec ≥ 2 semaines et ≤ 4 mois de dialyse au moment de la randomisation ; &Sous-groupe de patients avec > 4 mois de dialyse au moment de la randomisation ; *Comparateur actif la darbépoéitine alfa ; §Comparateur actif l'époéitine alfa ou la darbépoéitine alfa. MRC : Maladie rénale chronique ; NDD : non dépendant de la dialyse ; DD : patients dialysés ; ASE : agent stimulant l'érythropoïèse.

Figure adaptée de : 1. Shutov E, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36:1629-1639 ; 2. Fishbane S, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(3):737-755 ; 3. Coyne DW, et al. *Kidney Int Rep.* 2020;6(3):624-635 ; 4. Barratt J, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 ; 36 : 1616-1628 ; 5. Provenzano R, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36:1717-1730 ; 6. Csiky B, et al. *Adv Ther* 2021;38 : 5361-5380 ; 7. Fishbane S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2022 ; 33 : 850-866 ; 8. Charytan C, et al. *Kidney Int Rep.* 2021;6(7):1829-1839.



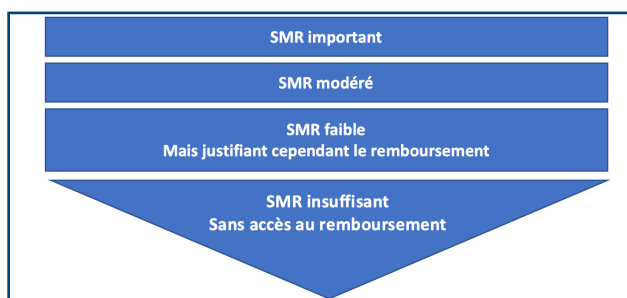
↑ Figure 7. Etudes Pyrenees, Rockies, Sierras sur le roxadustat.

Figure issue de l'Epar-evrenzo®, [15].

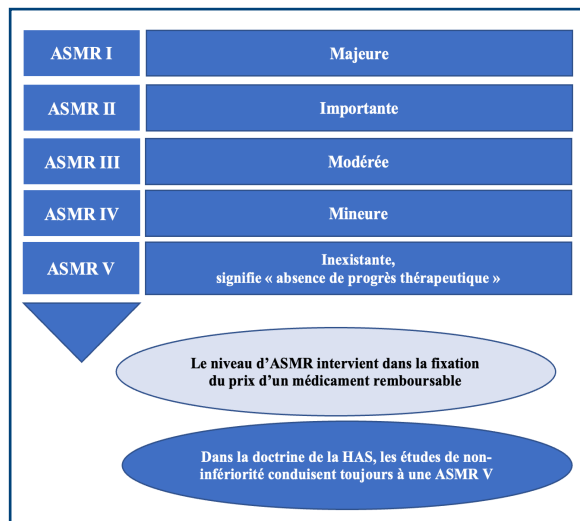
Taux moyen de l'hémoglobine (g/dL) au cours du temps jusqu'à la 52ème semaine.

↓ Tableau I. Service médical rendu (SMR) selon la HAS

Le service médical rendu est un critère qui prend en compte plusieurs aspects, d'une part la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ; d'autre part des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée. Il existe quatre niveaux de SMR



↓ **Tableau II. Amélioration du service médical rendu (ASMR) selon la HAS**
 L'amélioration du service médical rendu correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. En fonction de l'appréciation, 5 niveaux d'ASMR ont été définis.



6. Le Daprodustat

Le développement clinique du Daprodustat a inclus 8169 patients soit en insuffisance rénale avancée soit en dialyse (Figure 8) [17]. Il présente une efficacité similaire aux ASE pour traiter l'anémie de la MRC [17]. La décision de l'EMA pour l'AMM Européenne du Daprodustat est attendue pour avril ou mai 2023 et devrait logiquement conduire à un dépôt de demande de remboursement auprès de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS à l'automne 2023. L'avis de la CT devrait être connu en début d'année 2024 et la commercialisation du Daprodustat se produire durant le courant de l'année 2024 après fixation du prix par le comité économique des produits de santé (CEPS).

Essais sur les patients dialysés ¹⁻³	Essais sur les patients non-dialysés ^{1,4}
<p>ascend/D DIALYSIS</p> <p>CVOT</p> <p>2964 patients randomisés, en ouvert (en aveugle pour le promoteur), axés sur les événements cardiovasculaires majeurs (objectif: 664 MACE) Daprodustat: oral, une fois par jour Contrôle: ESA (HD: épopoétine alfa, IV - DP: darbépoétine alfa, SC)</p>	<p>ascend/ND NON-DIALYSIS</p> <p>CVOT</p> <p>3872 patients randomisés, en ouvert (en aveugle pour le promoteur), axés sur les événements (objectif: 664 MACE) Daprodustat: oral, une fois par semaine Contrôle: darbépoétine alfa, SC</p>
<p>ascend/ID INCIDENT DIALYSIS</p> <p>312 patients randomisés, ouvert (en aveugle pour le promoteur), durée de 52 semaines Daprodustat: oral, une fois par jour Contrôle: darbépoétine alfa, SC/IV</p>	<p>ascend/NHQ NON-DIALYSÉ, HÉMOGLOBINE, QUALITÉ DE VIE</p> <p>614 patients randomisés, contrôlés par placebo, durée de 28 semaines QoL: critères de jugement secondaires Daprodustat: oral, une fois par jour Contrôle: placebo, oral, une fois par jour</p>
<p>ascend/TD TROIS FOIS PAR SEMAINE ET DIALYSÉ</p> <p>407 patients randomisés, en double aveugle, durée de 52 semaines Daprodustat: oral, trois fois par semaine Contrôle: épopoétine alfa en IV, une ou trois fois par semaine</p>	<p>Le programme ASCEND a évalué l'efficacité de l'Hb dans toutes les études, ainsi que les résultats cardiovasculaires dans deux études CVOT à forte puissance^{1,4}</p> <p>Les études ont également été conçues pour évaluer les options de dosage flexibles (une fois par jour [ASCEND-D, -ND, -ID, -NHQ], trois fois par semaine [ASCEND-TD]) et la qualité de vie (ASCEND-NHQ, évaluée pour le daprodustat par rapport au placebo)^{1,4}</p>

↑ **Figure 8. Études ASCEND pour le DAPRODUSTAT.** CVOT: essais sur les résultats cardiovasculaires; D: dialyse; ESA: agent stimulant l'érythropoïèse; Hb: hémoglobine; HD: hémodialyse; ID: incident en dialyse; IV: intraveineux; MACE: événement cardiovasculaire majeur; ND: non-dialysé; NHQ: non-dialysé, hémoglobine, qualité de vie; DP: dialyse péritonéale; QoL: qualité de vie; SC: sous-cutanée; TD: trois fois par semaine et dialysé.
 Figure adaptée par GSK : 1. Singh AK, et al. Presented at American Society of Nephrology - Kidney Week 2021:FR-OR66. 2. Singh AK, et al. JAMA Intern Med. 2022;182(6):592-602. 3. Coyne DW, et al. Presented at American Society of Nephrology - Kidney Week 2021:PO0487. 4. Johansen KL, et al. Presented at American Society of Nephrology - Kidney Week 2021:FR-OR53

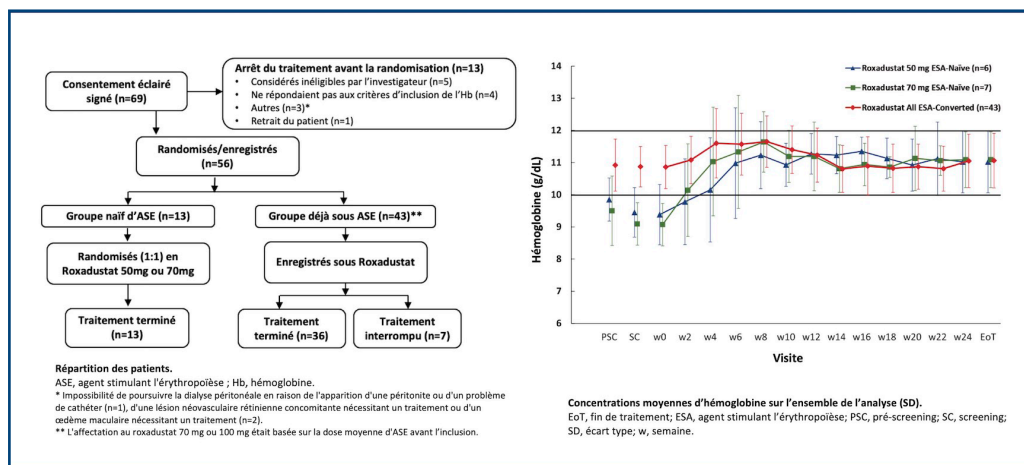
7. Le Vadadustat

Le Vadadustat (Vafseo® des laboratoires Akebia Therapeutics (Cambridge, Massachusetts, États-Unis) et Otsuka Pharmaceutical (Chiyoda, Tokyo, Japon)) a obtenu en Février 2023, un avis favorable du comité pour l'utilisation des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use) (CHMP) de l'agence Européenne du Médicament, étape clef pour l'obtention d'une AMM Européenne [18]. Son développement clinique a inclus 8438 patients dialysés ou en MRC avancée non dialysée avec une efficacité similaire aux ASE pour traiter l'anémie due à l'insuffisance rénale [19].

8. Stabilisateurs du HIF et Dialyse à domicile

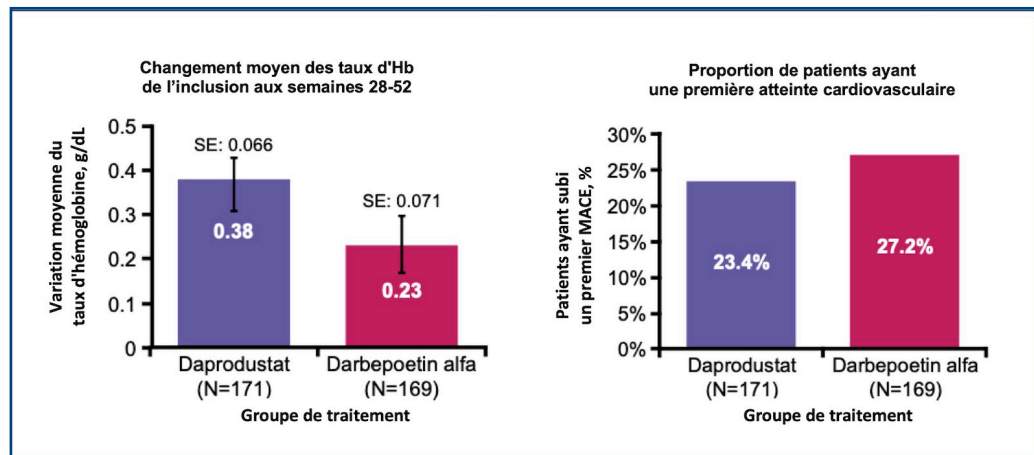
Malgré l'intérêt réel de cette nouvelle classe thérapeutique en dialyse à domicile, lié à l'absence de la chaîne du froid, complexe à mettre en œuvre dans cette situation et à l'effet de modulation positive des dustats sur le métabolisme martial fortement perturbé dans la MRC dialysée, il existe une paucité de données limitées à 2 travaux en dialyse péritonéale, l'un avec le Roxadustat, l'autre avec le Vadadustat [20-21].

La première étude concerne le Roxadustat et comporte 56 patients Japonais traités par DP; 13 étaient naifs d'ASE et 43 sous ASE alors convertis à ce dustat. Le suivi est de 24 semaines. Les 2 types de patients sont dans la cible 10-12 g/dl dès la sixième semaine et se maintiennent dans la cible durant les 24 semaines de l'étude (Figure 9) [20].



↑ Figure 9. Étude de l'efficacité du Roxadustat chez des patients atteints d'anémie et traités par dialyse péritonéale. Figure issue de l'article de Akizawa T, et al, [20].

Le second travail dédié à la DP est une analyse pré-spécifiée de l'étude ASCEND-D (NCT02879305) du Daprodustat en dialyse qui comportait 340 patients en DP, randomisés (1/1) soit au Daprodustat soit à la Darbépoétine alfa ; ce travail présenté au dernier congrès de la société Américaine de Néphrologie (ASN) montrait un profil de sécurité cardiovasculaire et d'efficacité sur l'anémie identique entre la Darbépoétine et le Daprodustat en dialyse péritonéale (Figure 10) [21].



↑ Figure 10: Efficacité du Daprodustat en dialyse péritonéale: une analyse pré-spécifiée de l'essai ASCEND-D MACE: évènement cardiovasculaire majeur
Figure selon le Poster n° TH-PO688 de Dasgupta I, et al, [21].

9. Quel positionnement des stabilisateurs du HIF pour les néphrologues

Ces dernières années laissent présager un intérêt et un enthousiasme de la communauté néphrologique pour la nouvelle classe thérapeutique des dustats [6-8], qui se sont grandement étioilés depuis 3 ans du fait du caractère inabouti des études sur les différentes molécules limitées à des études de non-infériorité, sans aucune étude de supériorité ni d'études spécifiques sur les patients hypo-répondeurs ou résistants aux ASE, problème médical actuellement sans solution et source d'une grande préoccupation pour les néphrologues [22]. Seule, la dialyse à domicile échappe à ce jugement négatif concernant les stabilisateurs du HIF et apparaît pour Locatelli et Del Vecchio, dans leur récente revue narrative publiée dans le journal de la société américaine de néphrologie (JASN) en fin d'année 2022, comme une indication élective de cette nouvelle classe du fait de leur absence de nécessité de la chaîne du froid, de leur impact positif sur le métabolisme martial, et de leur mode d'administration orale, à mettre en perspective avec les difficultés et les imperfections du traitement actuel de l'anémie par les ASE et les dérivés du fer dans cette population de malades [12].

10. Conclusions

Les stabilisateurs du HIF sont une nouvelle classe thérapeutique très prometteuse de l'anémie de la maladie rénale chronique avancée ou au stade terminal dont l'intérêt semble important en dialyse à domicile du fait de la forme orale, de l'absence de la chaîne du froid et de leur effet positif sur le métabolisme martial.

Liens d'intérêt

Le Dr Guy Rostoker déclare des honoraires de conseil de la part d'Astellas (conseils sur le Roxadustat, 2019-2021, 2023), GlaxoSmithKline (conseils sur le Daprodustat, 2022-2023), Vifor (conseils sur le Kapruvia®, 2021-2023).

Il a déclaré des financements de recherche des laboratoires Amgen, Astellas, Baxter, Hemotech, Gambro Hospal, Nipro, Physidia et Theradial.

Il a aussi déclaré des honoraires de conférencier des laboratoires Amgen, Aguetant, Astellas, Roche, Sanofi et Vifor.

Références en français

1. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med*. 1987;316(2):73-78. doi: 10.1056/NEJM198701083160203.
2. Panjeta M, Tahirović I, Sofić E, Ćorić J, Dervišević A. Interpretation of erythropoietin and haemoglobin levels in patients with various stages of chronic kidney disease. *J Med Biochem*. 2017;36(2):145-152. doi: 10.1515/jomb-2017-0014.
3. Besarab A, Hörl WH, Silverberg D. Iron metabolism, iron deficiency, thrombocytosis, and the cardiorenal anemia syndrome. *Oncologist*. 2009;14(Suppl 1):22-23. doi: 10.1634/theoncologist.2009-S1-22.
4. Vaziri ND, Ateshkadi A. Effects of epoetin on vascular biology. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14 (suppl 2): 46-49. doi: 10.1093/ndt/14.suppl_2.46.
5. De Seigneux S, Meinild Lundby AK, Berchtold L, Berg AH, Saudan P, Lundby C. Increased synthesis of liver erythropoietin with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(8):2265-2269. doi: 10.1681/ASN.2015050508. Epub 2016 Jan 12.
6. Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(7):394-410. doi: 10.1038/nrneph.2015.82. Epub 2015 Jun 9.
7. Locatelli F, Fishbane S, Block GA, Macdougall IC. Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients. *Am J Nephrol*. 2017;45(3):187-199. doi: 10.1159/000455166. Epub 2017 Jan 25.
8. Schödel J, Ratcliffe PJ. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(10):641-659. doi: 10.1038/s41581-019-0182-z. Epub 2019 Sep 5.
9. Rapport public européen d'évaluation (EPAR) de l'EMA sur l'Evrenzo. URL consultée le 03/04/2023: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrenzo>.
10. Avis de la FDA (Food and Drug Administration) du Daprodustat. URL consultée le 03/04/2023: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-treatment-anemia-caused-chronic-kidney-disease-adults-dialysis>.
11. Vareesangthip K, Satirapoj B, Noppakun K, et al. The Role of Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors for anemia in chronic kidney disease: a narrative review. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2023 in press.
12. Locatelli F, Del Vecchio L. Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxyl Domain Inhibitors: From Theoretical Superiority to Clinical Noninferiority Compared with Current ESAs? *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(11):1966-1979. doi: 10.1681/ASN.2022040413. Epub 2022 Aug 30.
13. Provenzano R, Besarab A, Wright S, et Al. Roxadustat (FG-4592) Versus Epoetin Alfa for Anemia in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Phase 2, Randomized, 6- to 19-Week, Open-Label, Active-Comparator, Dose-Ranging, Safety and Exploratory Efficacy Study. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(6):912-924. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.020. Epub 2016 Feb 2.
14. Tang M, Zhu C, Yan T, Zhou Y, Lv Q, Chuan J. Safe and Effective Treatment for Anemic Patients with Chronic Kidney Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis on Roxadustat. *Front. Pharmacol*. 2021;12:658079. doi: 10.3389/fphar.2021.658079.
15. European Medicines Agency, Evrenzo, URL consultée le 03/04/2023: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/evrenzo-epar-medicine-overview_fr.pdf
16. Avis de la HAS Evrenzo. URL consultée le 03/04/2023: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19516_EVRENZO_PIC_INS_AVIS_DEF_CT19516.pdf
17. Fu Z, Geng X, Chi K, et Al. Efficacy and safety of Daprodustat versus rhEPO for anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-Analysis and trial sequential analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:746265. doi: 10.3389/fphar.2022.746265. eCollection 2022.

18. Avis positif du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) concernant le Vadadustat. URL consultée le 03/04/2023:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-vafseo_en.pdf

19. Xiong L, Zhang H, Guo Y, Song Y, Tao Y. Efficacy and safety of Vadadustat for anemia in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;12:795214. doi: 10.3389/fphar.2021.795214. eCollection 2021.

20. Akizawa T, Otsuka T, Reusch M, Ueno M. Intermittent oral dosing of Roxadustat in peritoneal dialysis chronic kidney disease patients with anemia: a randomized, phase 3, multicenter, open-label study. *Ther Apher Dial.* 2020;24(2):115-125. doi: 10.1111/1744-9987.12888. Epub 2019 Jul 31.

21. Dasgupta I, Mallett SA, Bhatt PR, et Al. Efficacy and cardiovascular safety of Daprodustat for the management of renal anemia in peritoneal dialysis patients: a pre-specified analysis of the ASCEND-D Trial. Poster n° TH-PO688. American Society of Nephrology Annual Meeting, Orlando, Nov 2022. URL consultée le 03/04/2023: <https://asn.scientificposters.com/epsAbstractASN.cfm?id=1>.

22. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, et Al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2021;99(6):1280–1295. doi: 10.1016/j.kint.2021.03.020. Epub 2021 Apr 8.

Reçu le 12/04/2023, accepté le 21/04/2023, publié le 25/04/2023

Open Access : cet article est sous licence Creative commons CC BY 4.0 : <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr>

Vous êtes autorisé à :

Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats

Adapter — remixer, transformer et créer à partir du matériel pour toute utilisation, y compris commerciale.

Cette licence est acceptable pour des œuvres culturelles libres.

L'Offrant ne peut retirer les autorisations concédées par la licence tant que vous appliquez les termes de cette licence, selon les conditions suivantes :

Attribution — Vous devez créditer l'Œuvre, intégrer un lien vers la licence et indiquer si des modifications ont été effectuées à l'Œuvre. Vous devez indiquer ces informations par tous les moyens raisonnables, sans toutefois suggérer que l'Offrant vous soutient ou soutient la façon dont vous avez utilisé son Œuvre. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.