

La place de la 3^e génération des antagonistes des récepteurs minéralo-corticoïdes dans la prévention et le traitement de l'insuffisance cardiaque

Samer Mansour MD
27 février 2024



CRCHUM
RESEARCH CENTRE



Université 
de Montréal


CHUM

Conflits d'intérêts

Subventions/soutien à la recherche: Astra-Zeneca, Abbott Vasculaire, BI et Opsens.

Honoraires de conférenciers ou de consultation: Astra-Zeneca, Pfizer, Bayer, BMS, HLS, Sanofi, Amgen, BI, Servier, Abbott Vasculaire et Novartis.

Brevets: N/A

Autre: N/A

Objectifs

1. Résumer les besoins d'une 3^e génération des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes.
2. Discuter de la place des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.
3. Reconnaître l'évidence sur l'effet cardioprotecteurs des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes.

Le Fardeau de l'IC

Données canadiennes

Quel est le fardeau de l'insuffisance cardiaque au Canada?



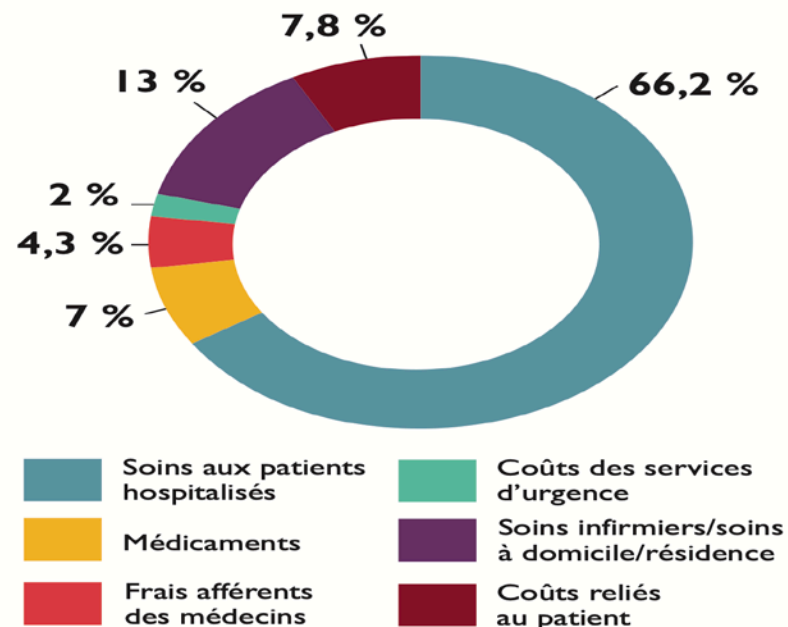
- 750 000 Canadiens vivent avec l'IC.¹
- Un Canadien sur trois est touché par l'IC.¹
- Plus ou moins 100 000 Canadiens reçoivent un diagnostic d'IC chaque année.¹
- Plus ou moins 2,8 milliards de dollars par an en coûts de soins de santé d'ici 2030.^{1,3}
- L'une des principales raisons des admissions à l'hôpital au Canada.^{1,4}
- Taux de survie moindre que chez les patients atteints de certaines fréquentes formes de cancer.^{5,6,7}

Données mondiales

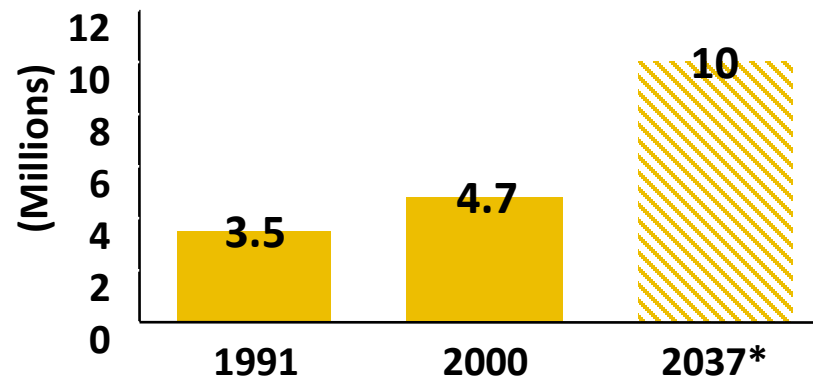
- ✓ 63 millions de personnes dans le monde¹
- ✓ En 2012: 31 milliards \$ de dépenses²
- ✓ 550,000 nouveaux cas/ année aux ÉU

Décomposition du coût total de l'insuffisance cardiaque

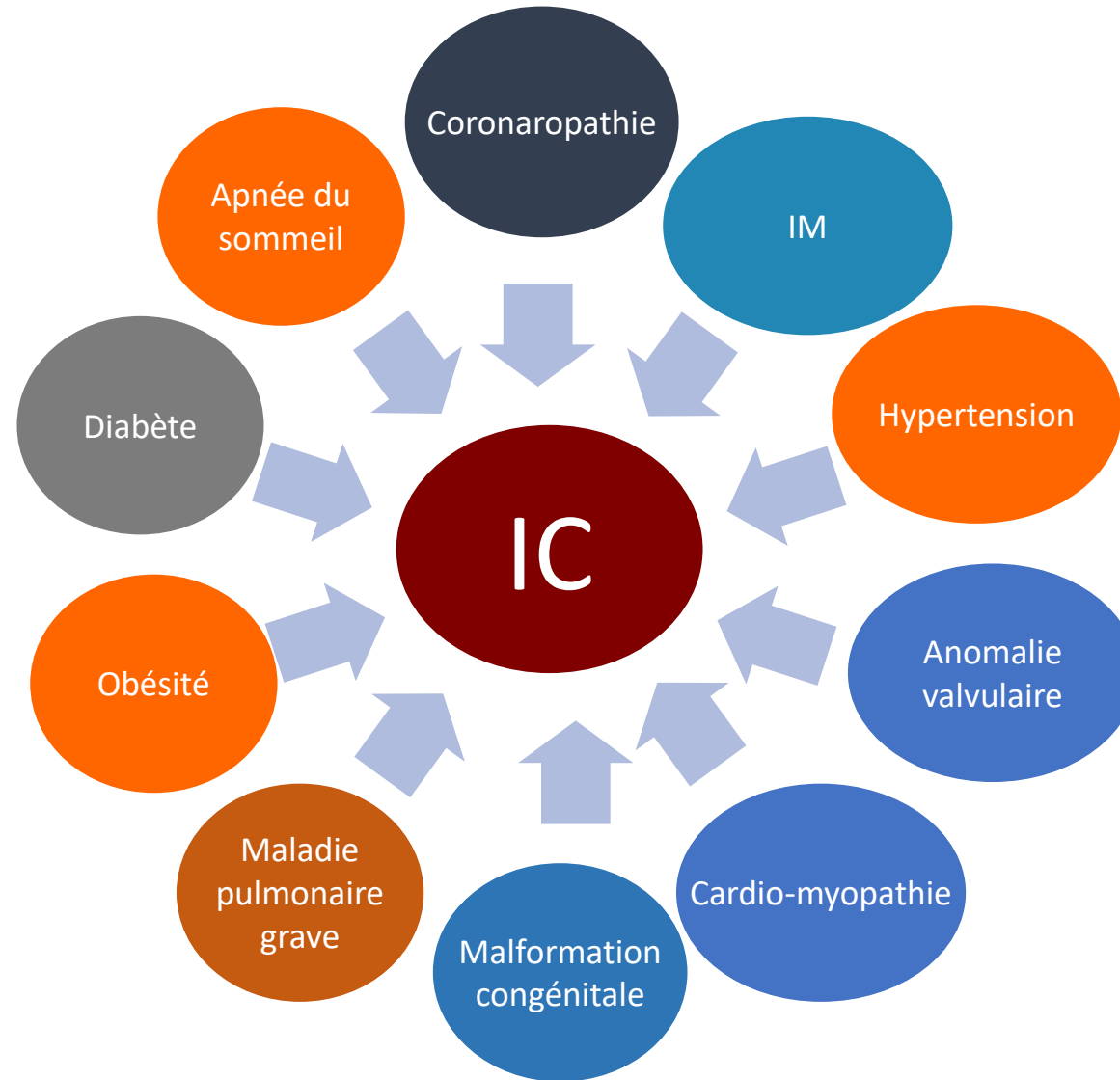
(Données des États-Unis, 2012)



Heart Failure Patients in US



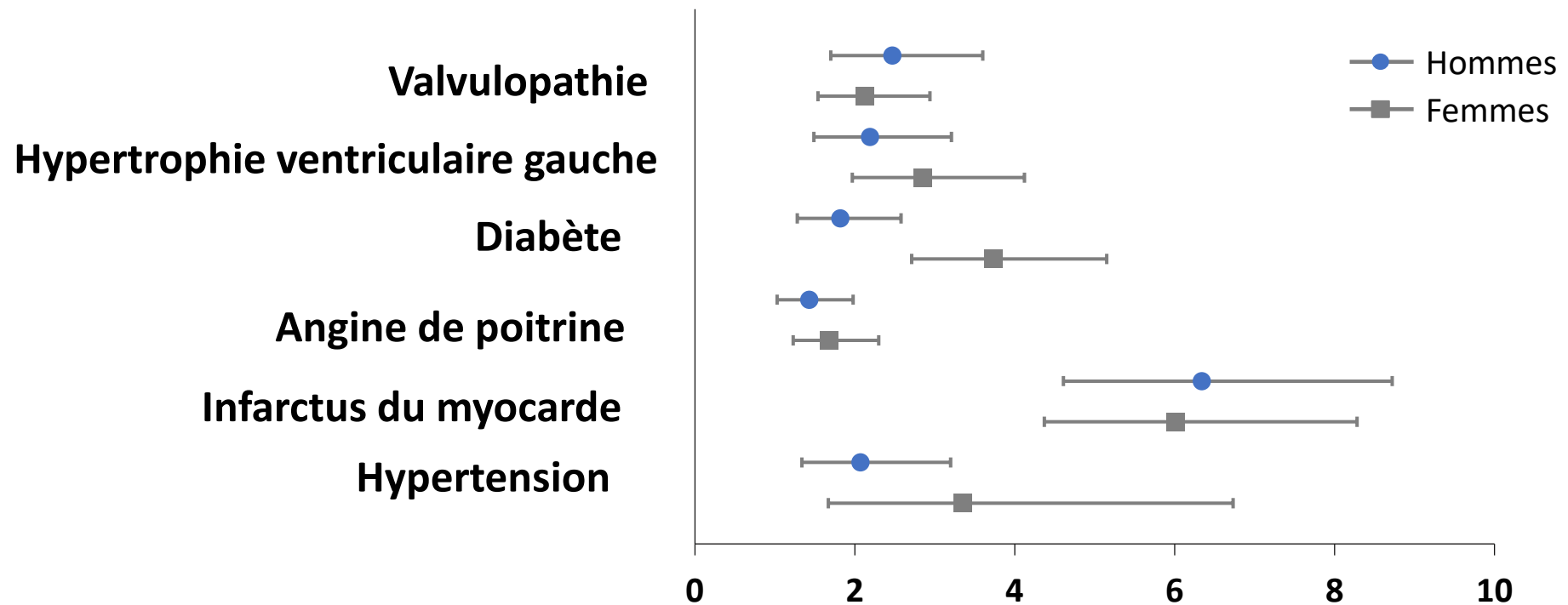
Plusieurs problèmes de santé peuvent contribuer à l'IC!



IM, infarctus du myocarde.

Un certain nombre de facteurs de risque d'IC ont été mis en évidence

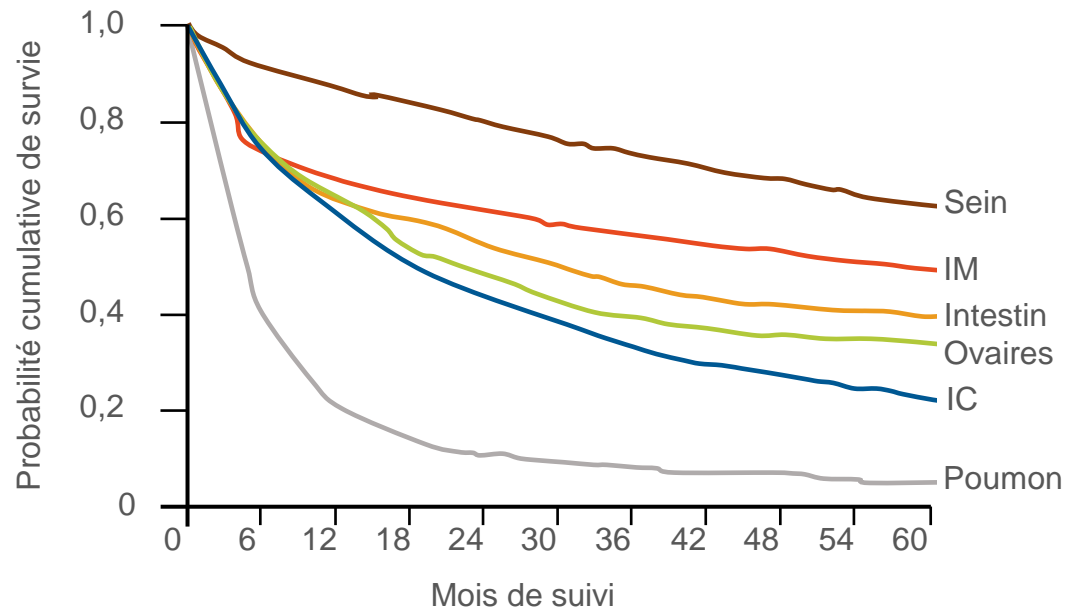
Risques d'IC congestive selon la population



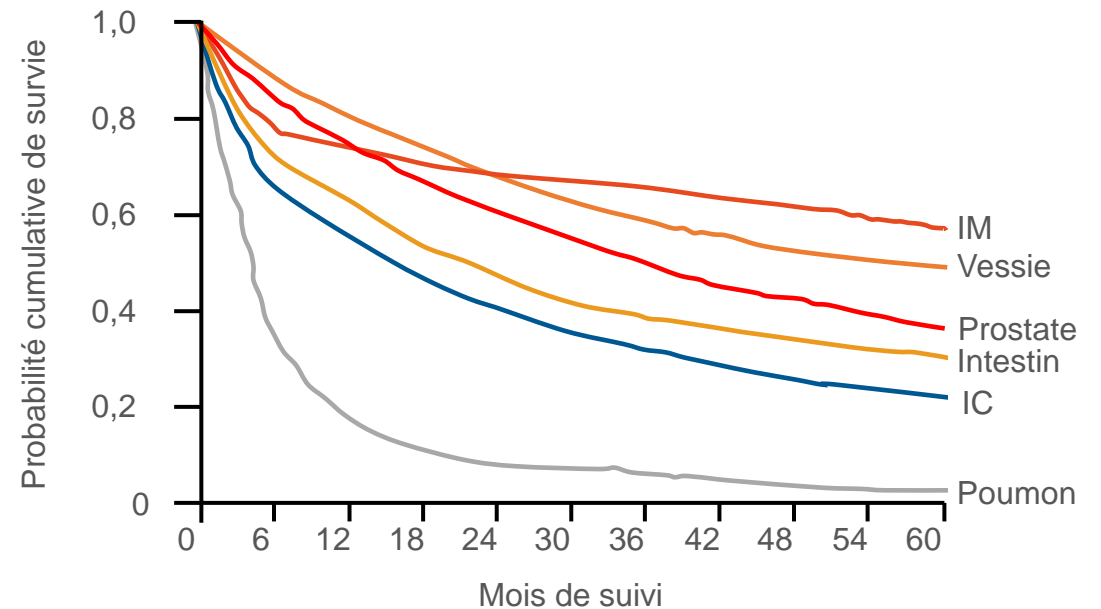
L'analyse est basée sur un modèle dynamique permettant la reclassification de l'hypertension et des facteurs de risque à chaque visite de suivi. Des ajustements ont été apportés pour l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, le diabète, l'hypertrophie ventriculaire gauche et la valvulopathie.

Le taux de mortalité associé à l'IC est plus élevé que celui associé à la plupart des cancers

Taux de survie chez les femmes (%) :
IC, IM et certains cancers



Taux de survie chez les hommes (%) :
IC, IM et certains cancers



Cette étude portait sur tous les patients ayant été admis pour la première fois dans l'un des hôpitaux de l'Écosse en 1991 en raison d'une IC, d'un IM ou de l'un des quatre types de cancers les plus courants chez les femmes et les hommes, et elle visait à comparer le taux de survie sur cinq ans de ces patients.

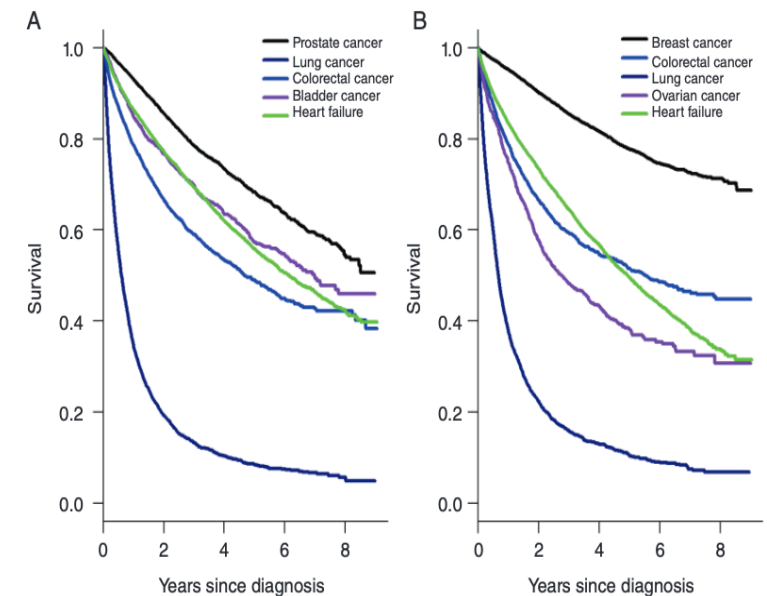
20 ans plus tard, le problème persiste malgré toutes les avancées dans le traitement oncologique des formes de néoplasies les plus courantes dans la société. Mais également les avancées en traitement d'IC ...

Étude provenant d'un registre de santé Écossais regroupant 1.75 millions d'habitants jusqu'à 2010. 56 658 patients étaient éligibles à l'étude. Analyse effectuée selon le sexe des patients pour déterminer le taux de survie en lien avec les conditions médicales dans une cohorte contemporaine

Table 3 Results of Cox proportional hazards models, separated by gender

| Disease | HR (95% CI), P-value | | |
|-------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| | Unadjusted HR | HR adjusted for age, deprivation | HR fully adjusted |
| In men | | | |
| Heart failure | 1.0 (ref) | 1.0 (ref) | 1.0 (ref) |
| Prostate cancer | 0.64 (0.60–0.68), $P < 0.001$ | 0.64 (0.61–0.68), $P < 0.001$ | 0.61 (0.57–0.65), $P < 0.001$ |
| Lung cancer | 5.72 (5.46–6.00), $P < 0.001$ | 6.27 (5.98–6.58), $P < 0.001$ | 3.86 (3.65–4.07), $P < 0.001$ |
| Colorectal cancer | 1.34 (1.26–1.42), $P < 0.001$ | 1.45 (1.37–1.54), $P < 0.001$ | 1.23 (1.16–1.31), $P < 0.001$ |
| Bladder cancer | 0.96 (0.88–1.04), $P = 0.28$ | 0.97 (0.89–1.05), $P = 0.46$ | 0.88 (0.81–0.96), $P < 0.005$ |
| In women | | | |
| Heart failure | 1.0 (ref) | 1.0 (ref) | 1.0 (ref) |
| Breast cancer | 0.34 (0.32–0.36), $P < 0.001$ | 0.58 (0.55–0.62), $P < 0.001$ | 0.55 (0.51–0.59), $P < 0.001$ |
| Colorectal cancer | 1.05 (0.99–1.12), $P = 0.12$ | 1.31 (1.23–1.40), $P < 0.001$ | 1.21 (1.13–1.29), $P < 0.001$ |
| Lung cancer | 4.22 (4.01–4.43), $P < 0.001$ | 5.64 (5.36–5.94), $P < 0.001$ | 3.82 (3.60–4.05), $P < 0.001$ |
| Ovarian cancer | 1.46 (1.34–1.59), $P < 0.001$ | 2.55 (2.33–2.78), $P < 0.001$ | 1.98 (1.80–2.17), $P < 0.001$ |

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.



MEN :

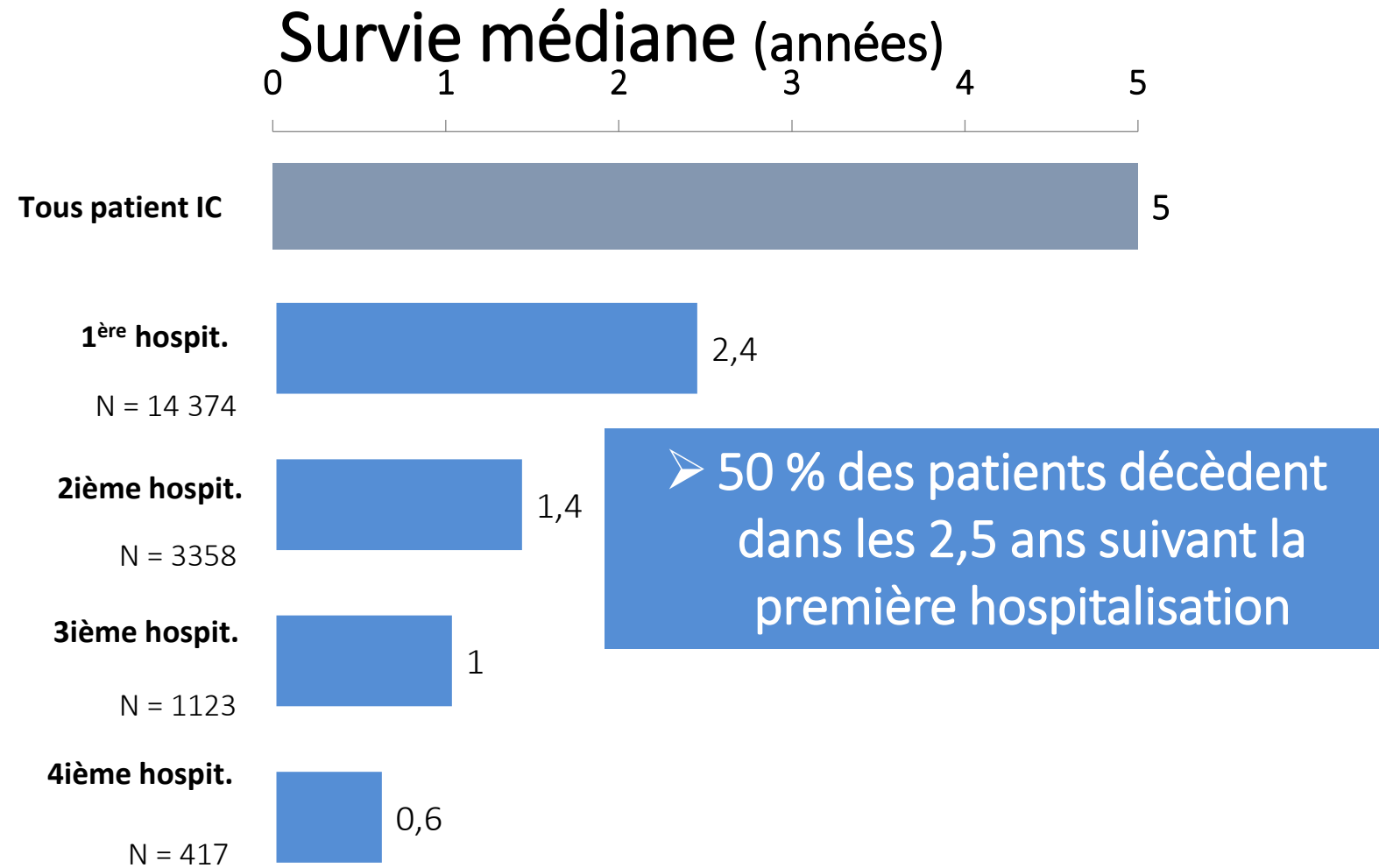
| | Prostate | Lung | Colorectal | Bladder | HF |
|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Prob[alive after 30d] | 99.6% [99.5,99.8] | 91.3% [90.5,92.1] | 97.6% [97.1,98.0] | 98.9% [98.5,99.4] | 98.5% [98.2,98.7] |
| Prob[alive after 1y] | 93.1%* [92.1,93.7] | 34.7% [33.3,36.2] | 78.6% [77.3,79.9] | 84.8% [83.2,86.4] | 86.4% [85.7,87.0] |
| Prob[alive after 5y] | 68.3%* [66.8,69.8] | 8.4% [7.4,9.6] | 48.9% [47.0,50.9] | 57.3% [54.5,60.2] | 55.8% [54.6,57.1] |

WOMEN :

| | Breast | Colorectal | Lung | Ovarian | HF |
|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Prob[alive after 30d] | 99.5% [99.3,99.6] | 97.8% [97.3,98.3] | 90.8% [89.9,91.7] | 96.8% [95.9,97.8] | 97.8% [97.5,98.1] |
| Prob[alive after 1y] | 95.2%* [94.8,95.6] | 78.7% [77.3,80.1] | 37.7% [36.2,39.4] | 74.8% [72.3,77.3] | 83.4% [82.6,84.2] |
| Prob[alive after 5y] | 77.7%* [76.7,78.8] | 51.5% [49.4,53.6] | 10.4% [9.1,11.8] | 38.2% [34.9,41.9] | 49.5% [48.2,50.8] |



Chaque hospitalisation a un impact important sur la survie des patients



Défis de la prise en charge de l'Insuffisance cardiaque tels qu'identifiés par la Société canadienne de Cardiologie (SCC – 2022)

- A. **4 Canadiens sur 10** ne comprennent pas ce qu'est l'insuffisance cardiaque
- B. **<70% des patients admissibles** prennent les médicaments recommandés
- C. **<30 % des patients admissibles** prennent les doses cibles des médicaments
- D. **1 patient sur 5** atteint d'insuffisance cardiaque retourne à l'hôpital en-dedans de 30 jours
- E. **Taux de ré-hospitalisation dans les 30 jours inchangé** malgré tous les progrès médicaux dans les 10 dernières années

Cas Clinique: Mme I.C.

- F 56 ans
- Diabète type 2 depuis 7 ans
- HTA limite et une dyslipidémie traitée
- MCAS: il y a 14 mois admise pour un IAMEST antérieur nécessitant une ICP de l'IVA avec un stent médicamenté il y a 14 mois. Sa FEVG est à 38%.
- Pas d'angine, dyspnée d'effort (NYHA 2/4)
- TA: 110/72 mm Hg; FC: 78 BPM. EX. CV et pulmonaire sans particularité.
- Rx: Metformine 850 mg BID, ASA 80 mg die, Bisoprolol 10 mg die, Sacubitril-Valsartan 100 mg BID, Furosemide 20 mg die, Dapagliflozine 10 mg die et Atorvastatine 80 mg die.

Q1: Mme I.C.

1. Quel est son risque de mortalité la première année?

Choix de réponses:

A. 1%

B. 3.4%

C. 5.8%

D. 7.6%

2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure

Table 2. Risk scores

| Score Name | Population | End point | Other considerations | Access | Variables |
|--|---|--|---|---|--|
| Seattle Heart Failure Model ⁷ | HFrEF | Mortality risk at 1, 2, and 5 years with or without intervention; mean life expectancy | Restricted to clinical trial patients with 'severe' HF; laboratory data entry non-SI units; >20 variables to enter | https://depts.washington.edu/shfm | Age, sex, NYHA class, weight, EF, SBP, ischemic etiology, diuretic dose, Na, lymphocyte count, Hgb, cholesterol, uric acid, use of ACEi/ARB/ β -blocker/aldosterone blocker/allopurinol/statins, QRS > 120 ms, use of device therapy |
| MAGGIC risk score ⁸ | HFrEF and HFpEF | Mortality risk at 1 and 3 years | Cohorts from many sites; missing data in the overall analysis | www.heartfailure.risk.org | Age, sex, NYHA class, diabetes, COPD, timing of diagnosis, EF, smoking, SBP, creatinine, body mass index, use of β -blocker/ACEi/ARB |
| 3C-HF ⁹ | HFrEF and HFpEF | Mortality risk at 1 year | Patients from centres with experience with HF management; mostly Caucasian patients; laboratory data entry in non-SI units | http://www.3chf.org/site/home.php | Age, NYHA class, atrial fibrillation, valvular heart disease, EF, anemia, diabetes, hypertension, creatinine, use of ACEi/ARB or β -blockers |
| BCN bio-HF ¹⁰ | HFrEF and HFpEF | Mortality risk at 1, 2, and 3 years | Limited to patients with chronic HF treated in HF unit in a tertiary hospital; laboratory data entry in US units; use of biomarkers improves accuracy but is optional | www.BCNBioHFcalculator.ca | Age, sex, NYHA class, Na, estimated glomerular filtration rate, Hgb, EF, diuretic dose, use of statins, β -blockers, or ACEi/ARB. Optional: hs-cTnT, ST2, NT-proBNP |
| EFFECT ¹¹ | Hospitalized HFrEF and HFpEF | 30-day and 1-year mortality | Limited to hospitalized patients; missing current clinically important variables | http://www.ccort.ca/Research/CHFRiskModel.aspx | Age, respiratory rate, SBP, BUN, Na, CVD, dementia, COPD, cirrhosis, cancer, Hgb |
| EHRMG ¹² | HFrEF and HFpEF patients presenting to the ED | 7-day mortality | Limited to patients presenting to the ED and only short-term mortality; missing current clinically important variables | https://ehrmg.ices.on.ca | Age, arrival by ambulance, triage SBP, triage HR, triage O ₂ saturation, potassium, creatinine, active cancer, metolazone, troponin; optional: BNP |
| ELAN-HF ¹³ | Hospitalized HFrEF and HFpEF | 180-day mortality | Limited to hospitalized patients | | Age, edema, SBP, serum sodium, serum urea, NYHA class at discharge, NT-proBNP at discharge, and change in NT-proBNP |
| ADHERE ¹⁴ | HFrEF and HFpEF | In-hospital mortality | Limited to hospitalized patients | | BUN, creatinine, SBP |
| LACE ¹⁵ | Hospitalized patients | 30-day mortality or readmission | Limited to hospitalized patients | | Length of stay, acute admission, comorbidity index, number of ED visits in past 6 months |

Guidelines Update

Heart Failure Risk Score Calculator

- ✧ Stabilité clinique de la patiente
- ✧ Facteurs de risque
- ✧ Ancien infarctus avec une dysfonction ventriculaire gauche
- ✧ Son risque de mortalité *la première année* est de: 5.8% et s'élève à 14.6% en dedans de *3 ans*

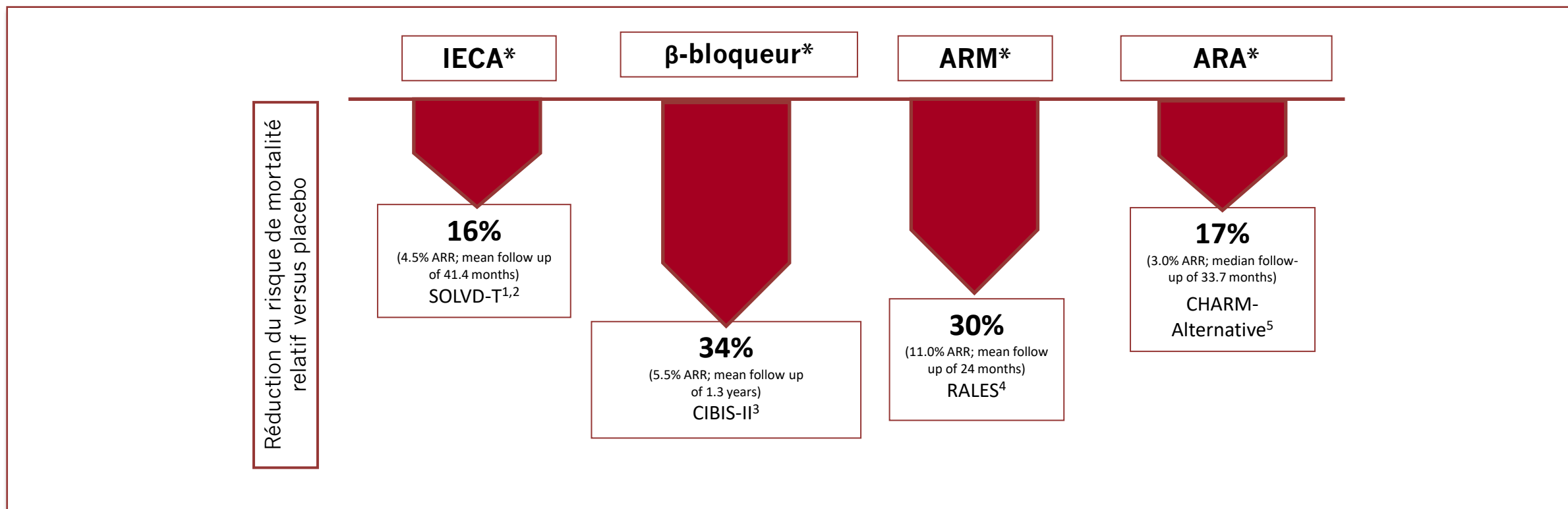
Q2: Mme I.C.

2. Changez-vous son traitement actuel?

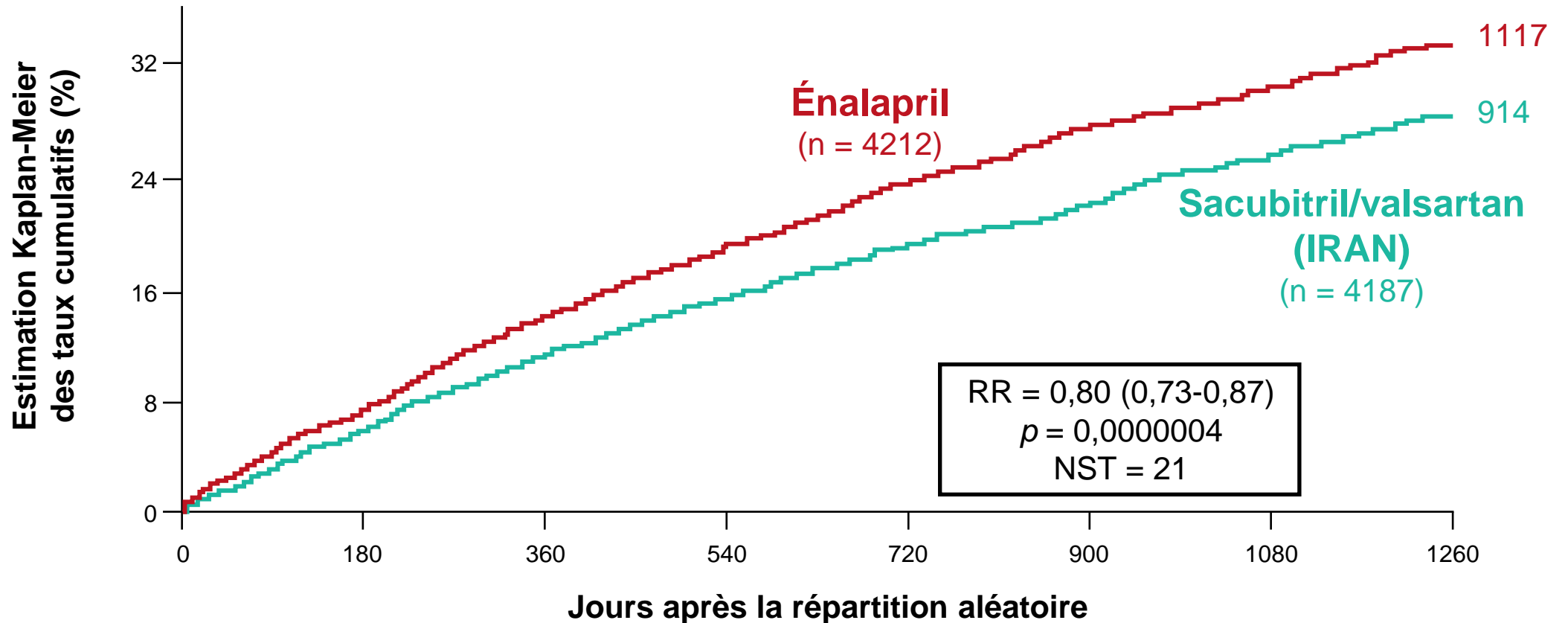
Choix de réponses:

- A. Aucun changement, la patiente est stable
- B. Augmenter le Furosemide à 20 mg BID
- C. Ajouter l'Ivabradine 2.5 mg BID
- D. Ajouter spironolactone 12.5 mg die

Grâce aux traitements contemporains, le taux de mortalité des patients atteints d'IC a diminué, mais le risque résiduel reste élevé



Résultats de l'étude PARADIGM-HF pour les critères principaux : réduction significative du critère d'évaluation composé de la mortalité CV ou de l'hospitalisation pour IC

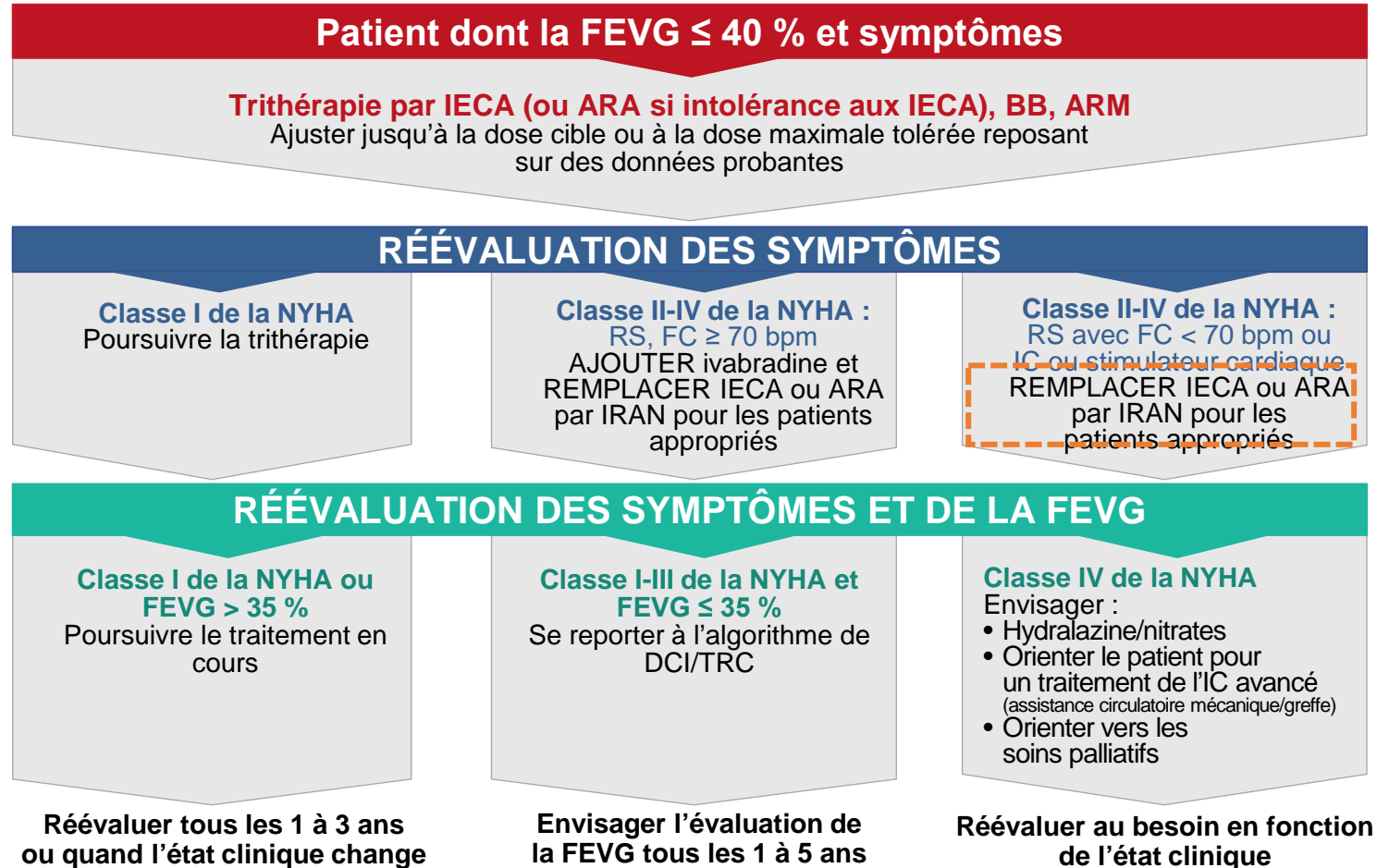


Patients à risque

| | | | | | | | | |
|-----------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Sac/val | 4187 | 3922 | 3663 | 3018 | 2257 | 1544 | 896 | 249 |
| Énalapril | 4212 | 3883 | 3579 | 2922 | 2123 | 1488 | 853 | 236 |

Recommandations 2017 de la SCC : approche thérapeutique pour les patients atteints d'ICFEr

Diurétique pour soulager la congestion
Dose réduite à la plus petite dose efficace pour maintenir l'euvolémie

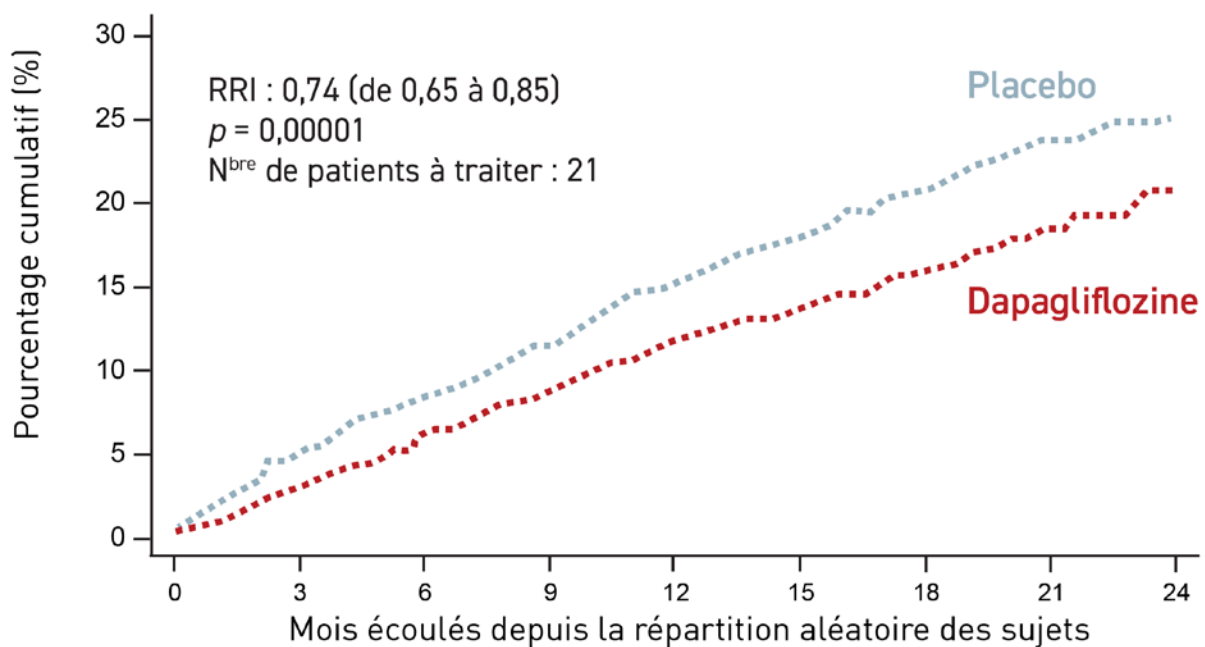


Traitements non pharmacologiques
(enseignement de l'autosoin, exercice)

Planification de soins avancés et consignation
des objectifs thérapeutiques

Paramètre d'évaluation principal

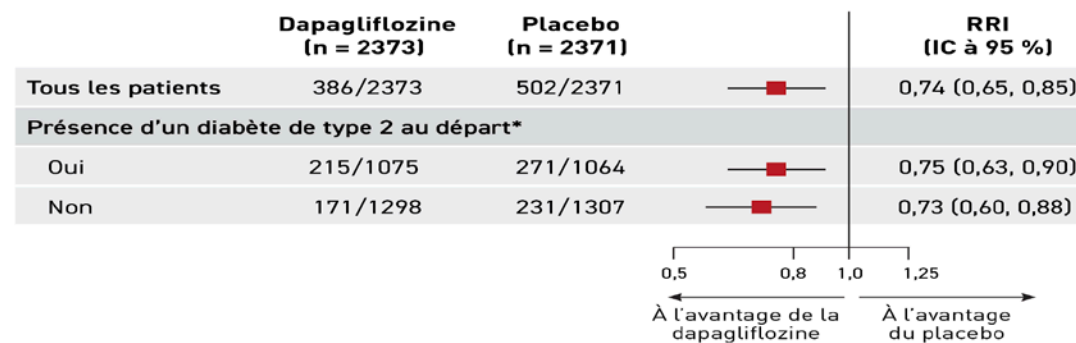
Décès d'origine CV, hospitalisation ou consultation d'urgence motivée par l'IC



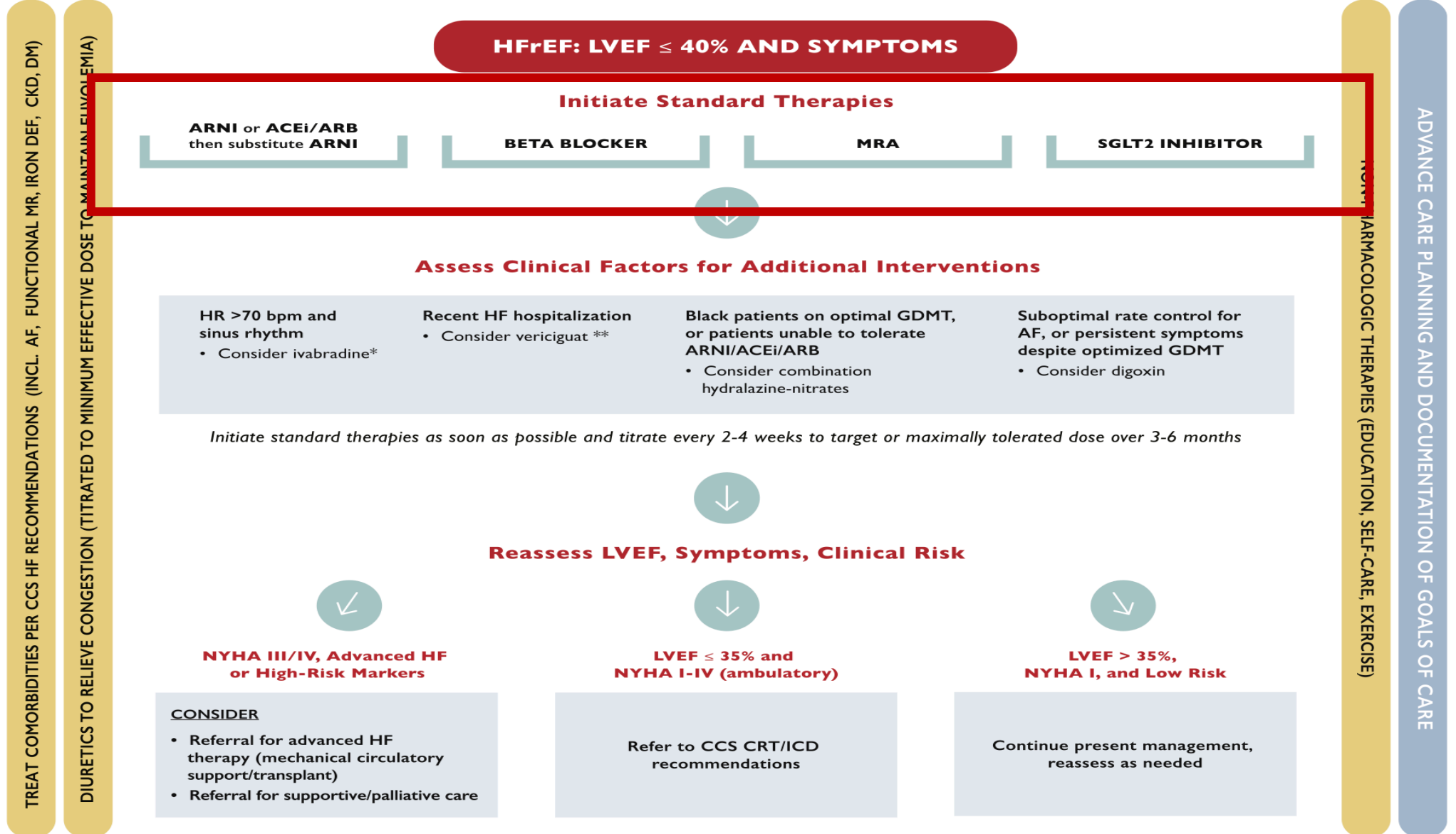
N^{bre} de sujets exposés

| | | | | | | | | | |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Dapagliflozine | 2373 | 2305 | 2221 | 2147 | 2002 | 1560 | 1146 | 612 | 210 |
| Placebo | 2371 | 2258 | 2163 | 2075 | 1917 | 1478 | 1096 | 593 | 210 |

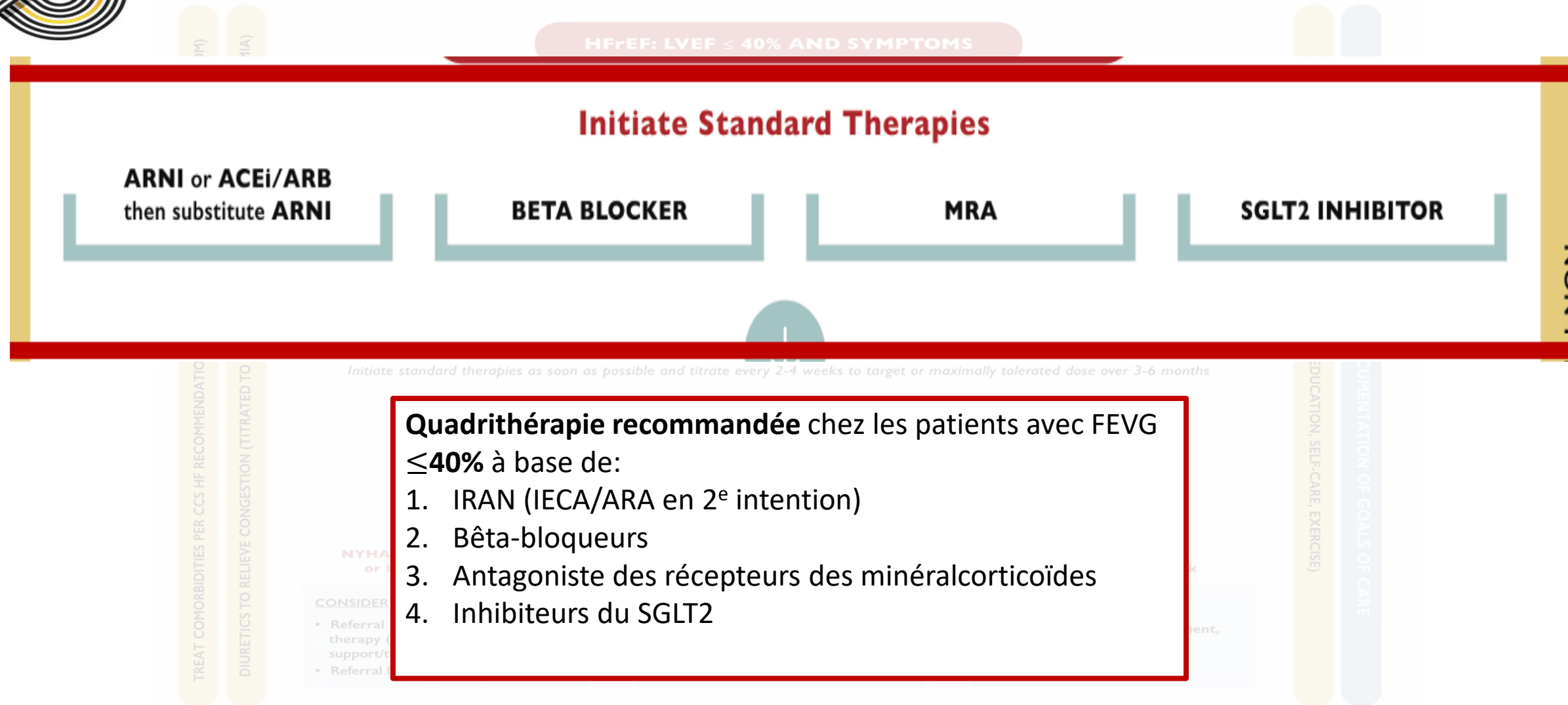
Vaste étude multinationale randomisée avec contrôle placebo. L'inhibiteur du co-transporteur de type 2 en plus des traitements médicaux optimaux usuels ont permis de baisser significativement le RR de 26% en lien avec le paramètre d'évaluation primaire composé de décès CV, hospitalisations pour IC ou consultations à l'urgence pour IC.



Recommandations 2021 de la SCC : Approche thérapeutique pour les patients atteints d'ICFÈr

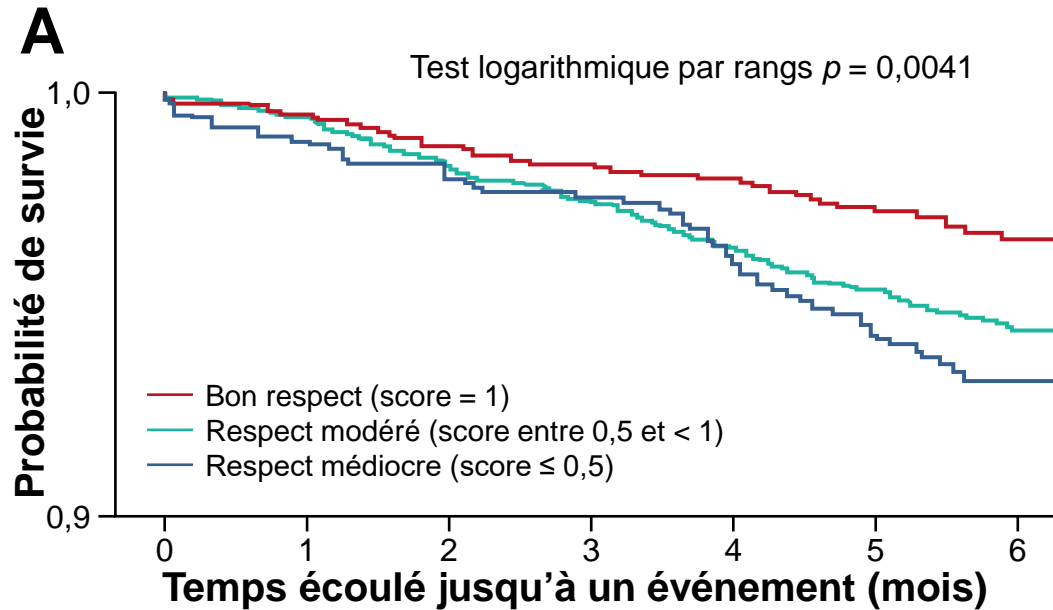


Recommandations 2021 de la SCC : Approche thérapeutique pour les patients atteints d'ICFÉR



Respect des lignes directrices relatives à l'IC par le médecin : les recommandations ont un impact sur le pronostic du patient

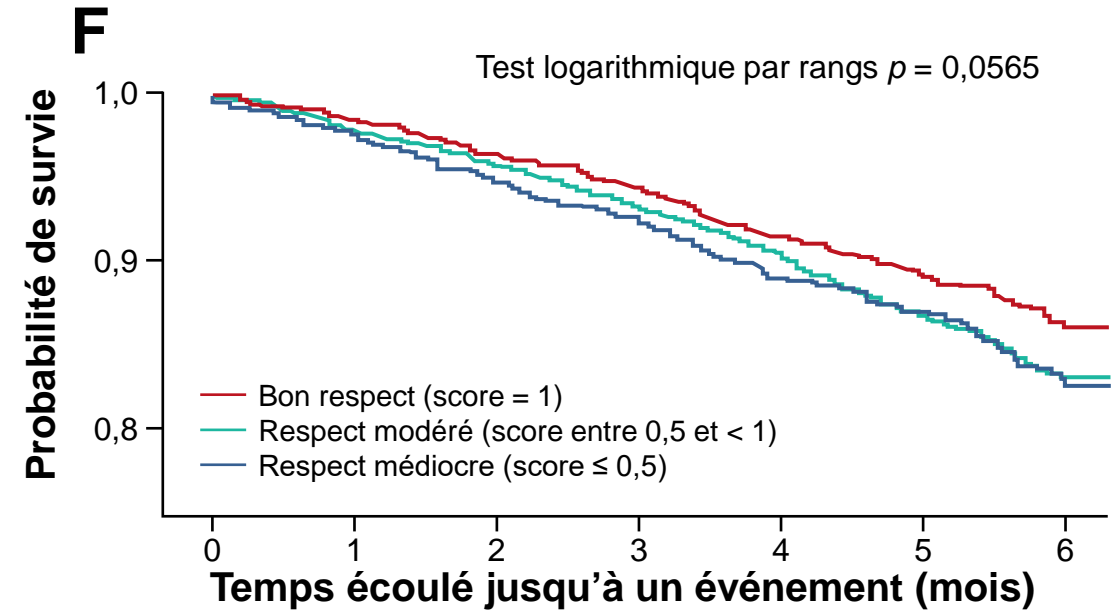
Mortalité globale



Nbre à risque

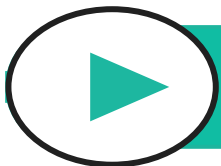
| | | | | | | | |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|
| Bon | 1543 | 1187 | 1157 | 1112 | 1050 | 909 | 474 |
| Modéré | 3627 | 2618 | 2514 | 2381 | 2230 | 1961 | 1053 |
| Médiocre | 1493 | 906 | 862 | 809 | 726 | 638 | 323 |

Hospitalisation pour IC



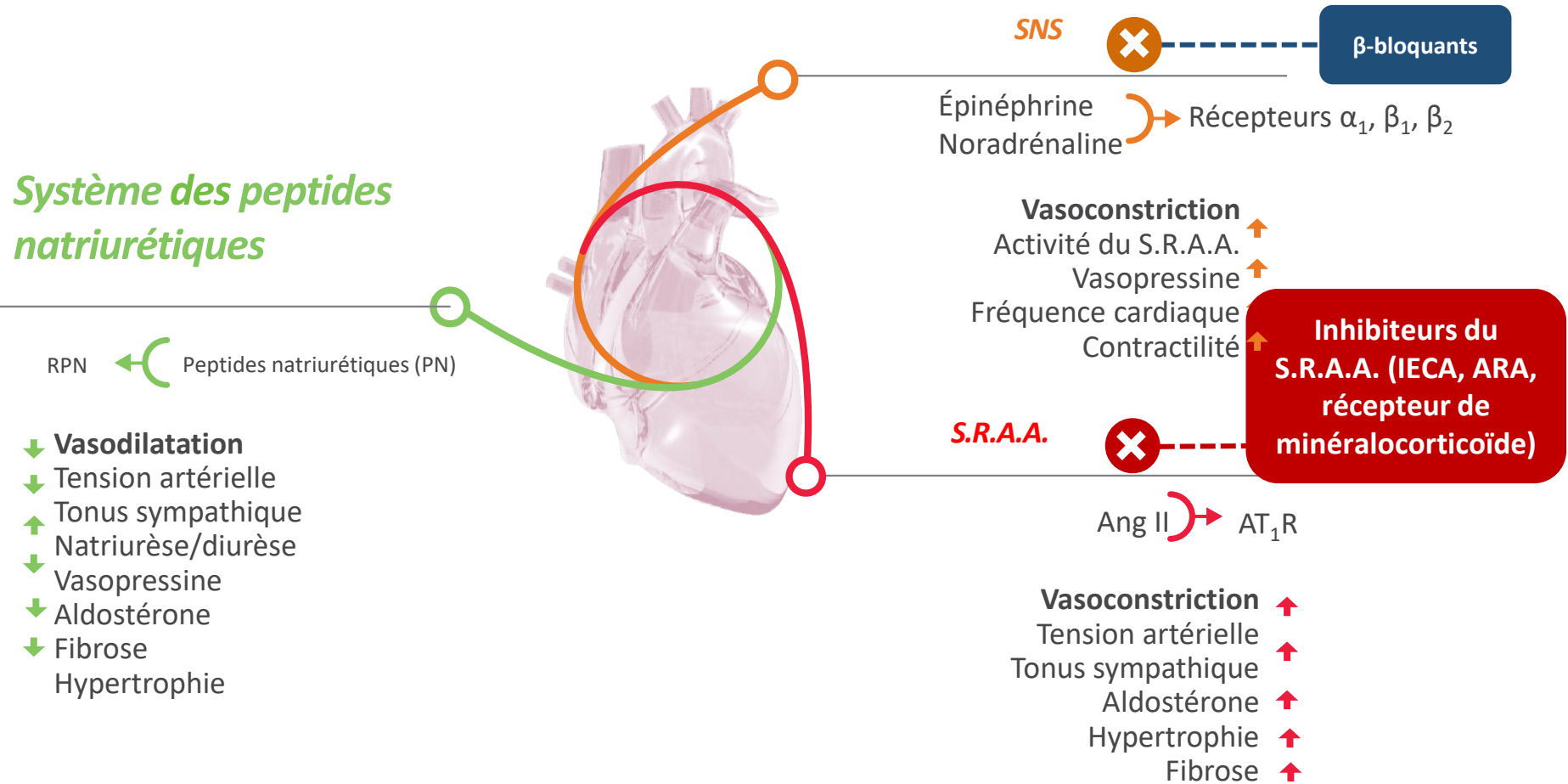
Nbre à risque

| | | | | | | | |
|----------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Bon | 1541 | 1162 | 1115 | 1058 | 977 | 841 | 433 |
| Modéré | 3618 | 2536 | 2415 | 2246 | 2078 | 1798 | 954 |
| Médiocre | 1493 | 877 | 825 | 761 | 672 | 592 | 295 |



Le respect des lignes directrices (p. ex., trithérapie) réduit la mortalité et les réhospitalisations.

Systemes neurohumoraux en IC



- L'importance cruciale du S.R.A.A est appuyée par les effets bénéfiques des IECA, des ARA et des récepteurs de minéralocorticoïde.
- Les bienfaits associés aux β-bloquants indiquent que le SNS joue également un rôle prépondérant¹

1. McMurray et coll. Eur Heart J 2012;33:1787–847
 Références de la figure : Levin et coll. N Engl J Med 1998;339:321–8; Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002;22:27–42; Kemp & Conte. Cardiovascular Pathology 2012;365–371; Schrier & Abraham. N Engl J Med 2009;341:577–85;

Étude « **RALES** » publiée en 1999 dans le NEJM s'est penchée sur la place de la **spironolactone** chez les patients avec **FEVG <35%**. Un total de 1663 patients ont été randomisés entre **spironolactone** (822 patients) et **placebo** (841 patients).

Place des
antagonistes du
récepteur des
minéralcorticoïdes
chez les patients
ICFÉR
(FEVG ≤40%)

TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS.*

| CHARACTERISTIC | PLACEBO GROUP (N=841) | SPIRONOLACTONE GROUP (N=822) |
|--|--------------------------|---------------------------------|
| Age — yr | 65±12 | 65±12 |
| White race — % | 86 | 87 |
| Sex — no. (%) | | |
| Male | 614 (73) | 603 (73) |
| Female | 227 (27) | 219 (27) |
| Blood pressure — mm Hg | | |
| Systolic | 122±20 | 123±21 |
| Diastolic | 75±11 | 75±12 |
| Heart rate — beats/min | 81±15 | 81±14 |
| New York Heart Association class — no. (%) | | |
| II | 3 (0.4) | 4 (0.5) |
| III | 581 (69) | 592 (72) |
| IV | 257 (31) | 226 (27) |
| Left ventricular ejection fraction — %† | 25.2±6.8 | 25.6±6.7 |
| Cause of heart failure — no. (%)‡ | | |
| Ischemic | 453 (54) | 454 (55) |
| Nonischemic | 386 (46) | 368 (45) |
| Medications — % | | |
| Loop diuretics | 100 | 100 |
| ACE inhibitors | 94 | 95 |
| Digitalis | 72 | 75 |
| Aspirin | 37 | 36 |
| Potassium supplements | 27 | 29 |
| Beta-blockers | 10 | 11 |
| Mean dose of ACE inhibitors — mg/day | | |
| Captopril | 62.1 | 63.4 |
| Enalapril | 16.5 | 13.5 |
| Lisinopril | 13.1 | 15.5 |

*Plus-minus values are means ±SD. ACE denotes angiotensin-converting enzyme.

†The ejection fraction could be measured by contrast ventriculography, gated radionuclide ventriculography, or echocardiography.

‡The cause of heart failure was determined on the basis of a patient's history, angiographic evidence, or both. Data on the cause of heart failure were not available for two patients in the placebo group.

TABLE 4. ADVERSE EVENTS.

| ADVERSE EVENT | PLACEBO GROUP (N=841) | SPIRONOLACTONE GROUP (N=822) |
|---|--------------------------|------------------------------------|
| | no. of patients (%) | |
| One or more events | 667 (79) | 674 (82)* |
| Discontinuation because of adverse event | 40 (5) | 62 (8) |
| Cardiovascular disorders | 251 (30) | 248 (30) |
| Angina | 83 (10) | 103 (13) |
| Heart failure | 80 (10) | 52 (6) |
| Respiratory tract disorders | 285 (34) | 262 (32) |
| Cough | 117 (14) | 103 (13) |
| Dyspnea | 39 (5) | 34 (4) |
| Pneumonia | 25 (3) | 17 (2) |
| Pulmonary edema | 7 (0.8) | 5 (0.6) |
| Pleural effusion | 11 (1) | 3 (0.4) |
| Metabolic and nutritional disorders | 215 (26) | 269 (33) |
| Hyperuricemia | 25 (3) | 16 (2) |
| Neoplasm | 10 (1) | 13 (2) |
| Urinary system disorders | 89 (11) | 99 (12) |
| Disorders of skin and appendages | 72 (9) | 73 (9) |
| Musculoskeletal disorders | 118 (14) | 101 (12) |
| Nervous system disorders | 173 (21) | 185 (23) |
| Psychiatric disorders | 126 (15) | 122 (15) |
| Gastrointestinal disorders | 241 (29) | 236 (29) |
| Endocrine disorders | 26 (3) | 84 (10) |
| Gynecomastia in men† | 8 (1) | 55 (9)‡ |
| Breast pain in men† | 1 (0.1) | 10 (2)§ |
| Gynecomastia or breast pain in men† | 9 (1) | 61 (10)‡ |
| Edema | 21 (2) | 18 (2) |
| Serious hyperkalemia | 10 (1) | 14 (2) |

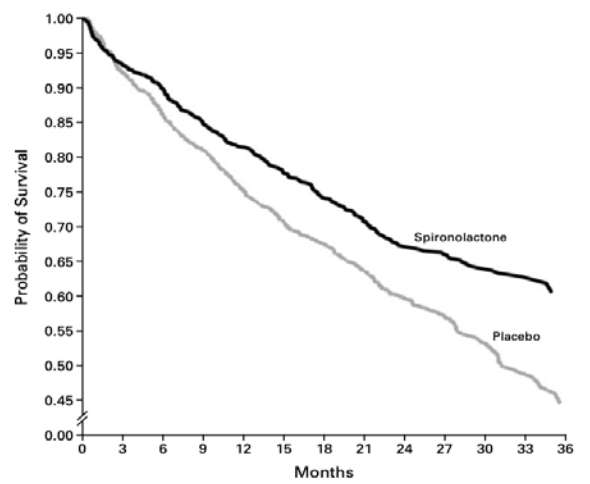
*P=0.17 for the comparison with the placebo group.

†There were 614 men in the placebo group and 603 in the spironolactone group.

‡P<0.001 for the comparison with the placebo group.

§P=0.006 for the comparison with the placebo group.

Étude interrompue précocement après une durée moyenne de suivi de 24 mois vu l'efficacité de la spironolactone dans la réduction des décès par rapport au placebo (35% vs 46% respectivement, RR 0.70 (0.60,0.82); P<0.001)



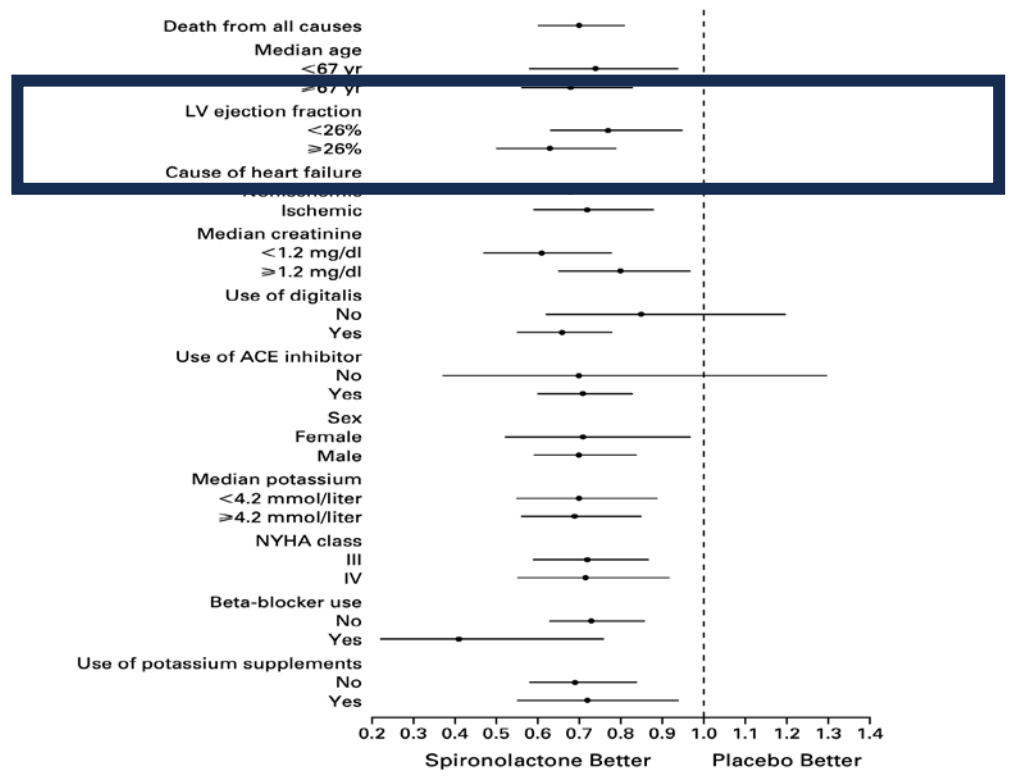
| No. AT RISK | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Placebo | 841 | 775 | 723 | 678 | 628 | 592 | 565 | 483 | 379 | 280 | 179 | 92 | 36 |
| Spironolactone | 822 | 766 | 739 | 698 | 669 | 639 | 608 | 526 | 419 | 316 | 193 | 122 | 43 |

Figure 1. Kaplan-Meier Analysis of the Probability of Survival among Patients in the Placebo Group and Patients in the Spironolactone Group. The risk of death was 30 percent lower among patients in the spironolactone group than among patients in the placebo group (P<0.001).

TABLE 3. RELATIVE RISKS OF THE COMBINED END POINTS OF DEATH OR HOSPITALIZATION IN THE SPIRONOLACTONE GROUP.*

| END POINT | RELATIVE RISK (95% CI) | P VALUE |
|---|------------------------|---------|
| Death from cardiac causes or hospitalization for cardiac causes | 0.68 (0.59–0.78) | <0.001 |
| Death from any cause or hospitalization for any reason | 0.77 (0.68–0.86) | <0.001 |
| Death from any cause or hospitalization for cardiac causes | 0.68 (0.60–0.77) | <0.001 |

*Each analysis represents the time to the first occurrence of an event. For patients with both events, the analysis includes only the first event. CI denotes confidence interval.



RR de décès toute cause selon les données démographiques et paracliniques selon le bras thérapeutique

Étude « EPHEBUS » publiée en 2003 dans le NEJM s'est penchée sur la place de l'éplérénone chez les patients avec infarctus du myocarde compliqué par une IC et FEVG <40%. Un total de 6642 patients ont été randomisés entre éplérénone (3319 patients) et placebo (3313 patients).

Table 1. Base-Line Characteristics of the Patients.*

| Characteristic | Eplerenone Group (N=3319) | Placebo Group (N=3313) |
|--|---------------------------|------------------------|
| Age — yr | 64±11 | 64±12 |
| Race — no. (%)† | | |
| White | 2995 (90) | 2989 (90) |
| Black | 30 (1) | 44 (1) |
| Other | 294 (9) | 280 (8) |
| Sex — no. (%) | | |
| Male | 2380 (72) | 2334 (70) |
| Female | 939 (28) | 979 (30) |
| Blood pressure — mm Hg | | |
| Systolic | 119±17 | 119±17 |
| Diastolic | 73±11 | 73±11 |
| Left ventricular ejection fraction — % | 33±6 | 33±6 |
| Days from myocardial infarction to randomization | 7.3±2.0 | 7.3±2.0 |
| Previous hospitalization for heart failure — % | 7 | 8 |
| Reperfusion therapy or revascularization — % | 45 | 45 |
| Symptoms of heart failure — % | 90 | 90 |
| Serum potassium concentration — mmol/liter | 4.3±0.4 | 4.3±0.5 |
| Serum creatinine concentration — mg/dl‡ | 1.1±0.3 | 1.1±0.3 |
| Creatinine clearance — ml/min | 79±60 | 78±57 |
| Medical history — % | | |
| Acute myocardial infarction | 27 | 27 |
| Diabetes | 32 | 32 |
| Heart failure | 14 | 15 |
| Hypertension | 60 | 61 |
| Medications — %§ | | |
| ACE inhibitor or angiotensin-receptor blocker | 86 | 87 |
| Beta-blockers | 75 | 75 |
| Diuretics | 60 | 61 |
| Aspirin | 88 | 89 |
| Statins | 47 | 47 |

Table 3. Adverse Events.

| Adverse Event | Eplerenone Group (N=3307) | Placebo Group (N=3301) | P Value |
|--|----------------------------|------------------------|---------|
| | <i>no. of patients (%)</i> | | |
| ≥1 Event | 2608 (78.9) | 2623 (79.5) | 0.57 |
| Cardiovascular disorder* | 1606 (48.6) | 1661 (50.3) | 0.16 |
| Respiratory disorder | 729 (22.0) | 803 (24.3) | 0.03 |
| Cough | 167 (5.0) | 207 (6.3) | 0.03 |
| Dyspnea | 243 (7.3) | 307 (9.3) | 0.004 |
| Pneumonia | 92 (2.8) | 123 (3.7) | 0.03 |
| Metabolic or nutritional disorder | 568 (17.2) | 635 (19.2) | 0.03 |
| Hyperkalemia† | 113 (3.4) | 66 (2.0) | <0.001 |
| Hypokalemia‡ | 20 (0.6) | 25 (0.8) | 0.04 |
| Hypokalemia† | 15 (0.5) | 49 (1.5) | <0.001 |
| Hyperuricemia | 87 (2.6) | 111 (3.4) | 0.08 |
| Neoplasm | 57 (1.7) | 58 (1.8) | 0.93 |
| Urinary tract disorder | 473 (14.3) | 419 (12.7) | 0.06 |
| Disorder of skin or appendages | 220 (6.7) | 223 (6.8) | 0.88 |
| Musculoskeletal disorder | 209 (6.3) | 213 (6.5) | 0.84 |
| Nervous system disorder | 492 (14.9) | 449 (13.6) | 0.14 |
| Psychiatric disorder | 238 (7.2) | 272 (8.2) | 0.12 |
| Gastrointestinal disorder | 659 (19.9) | 583 (17.7) | 0.02 |
| Endocrine disorder | 34 (1.0) | 23 (0.7) | 0.18 |
| Disorder in men‡ | 59 (2.5) | 65 (2.8) | 0.53 |
| Gynecomastia | 12 (0.5) | 14 (0.6) | 0.70 |
| Impotence | 21 (0.9) | 20 (0.9) | 1.00 |
| Disorder in women§ | 17 (1.8) | 17 (1.7) | 1.00 |
| Breast pain | 1 (0.1) | 3 (0.3) | 0.63 |
| Serious hyperkalemia (serum potassium ≥6 mmol/liter)¶ | 180 (5.5) | 126 (3.9) | 0.002 |
| Serious hypokalemia (serum potassium <3.5 mmol/liter)¶ | 273 (8.4) | 424 (13.1) | <0.001 |

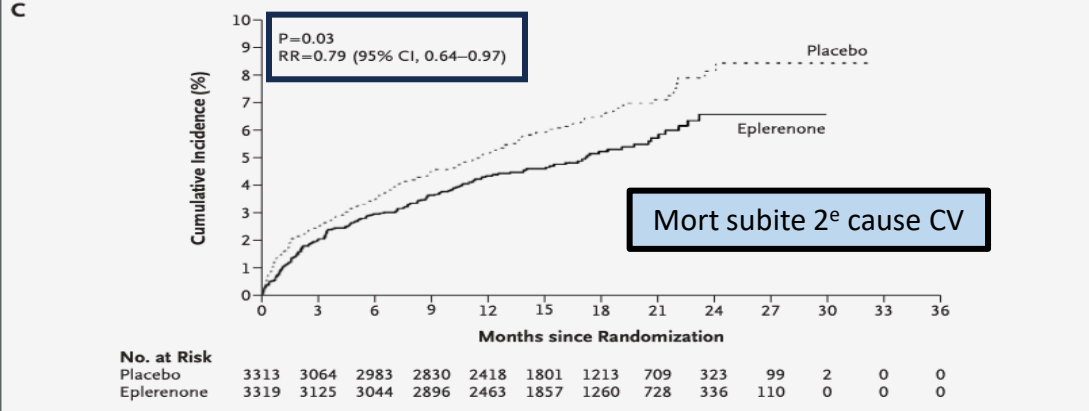
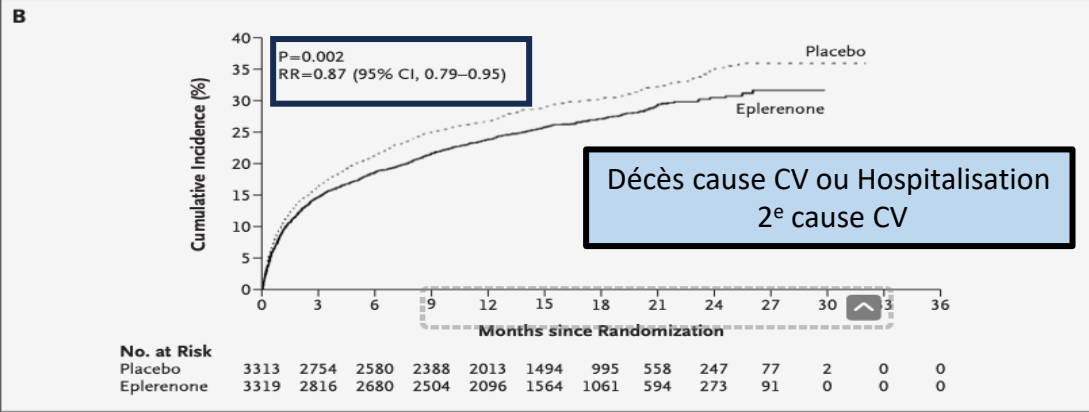
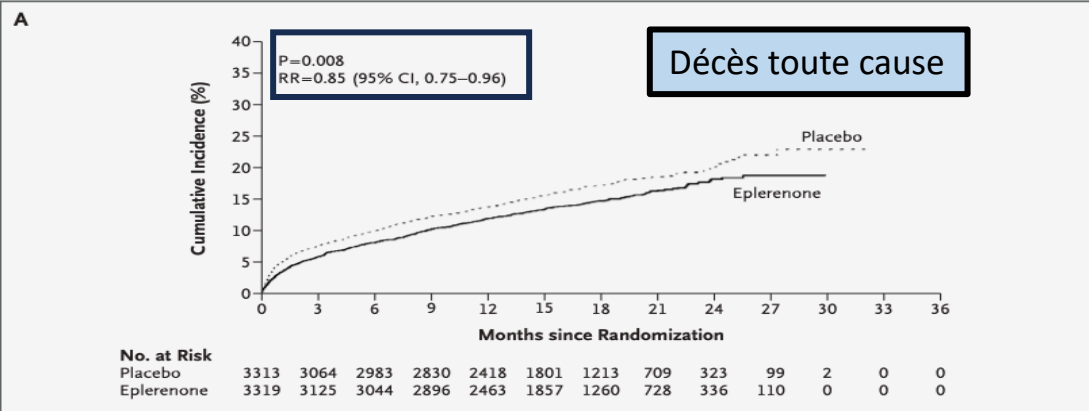
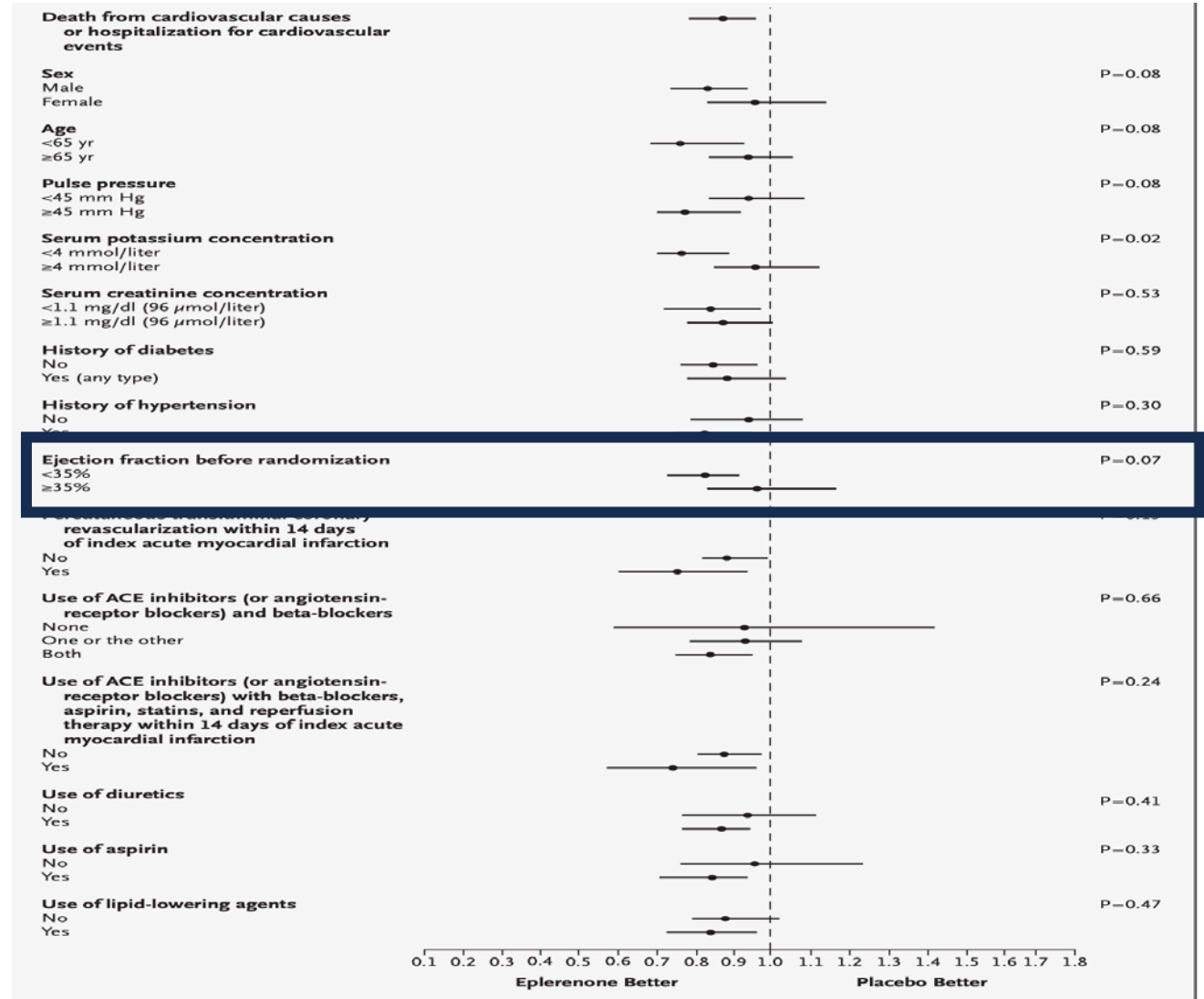
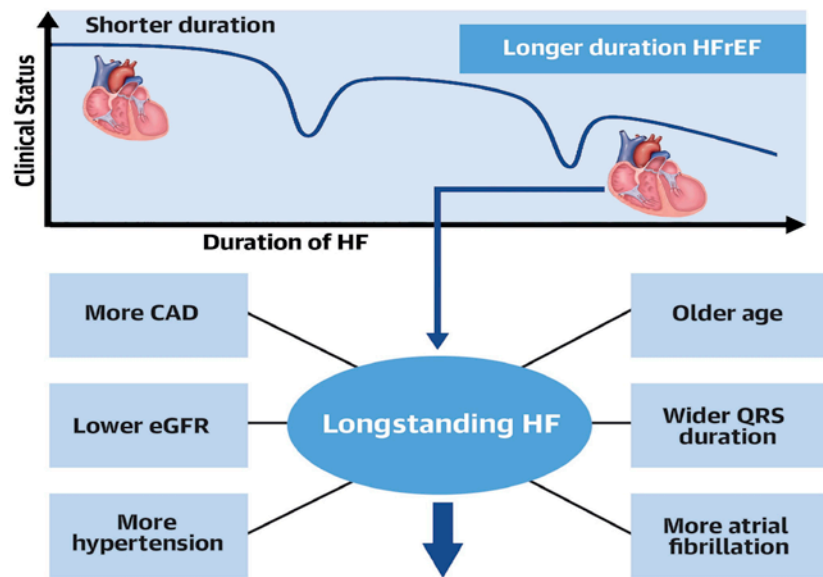


Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of the Rate of Death from Any Cause (Panel A), the Rate of Death from Cardiovascular Causes or Hospitalization for Cardiovascular Events (Panel B), and the Rate of Sudden Death from Cardiac Causes (Panel C). RR denotes relative risk, and CI confidence interval.



RR de décès de cause CV ou Hospitalisation 2^e cause CV selon le bras thérapeutique

CENTRAL ILLUSTRATION: Consistent Benefits of Eplerenone Across the Duration of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

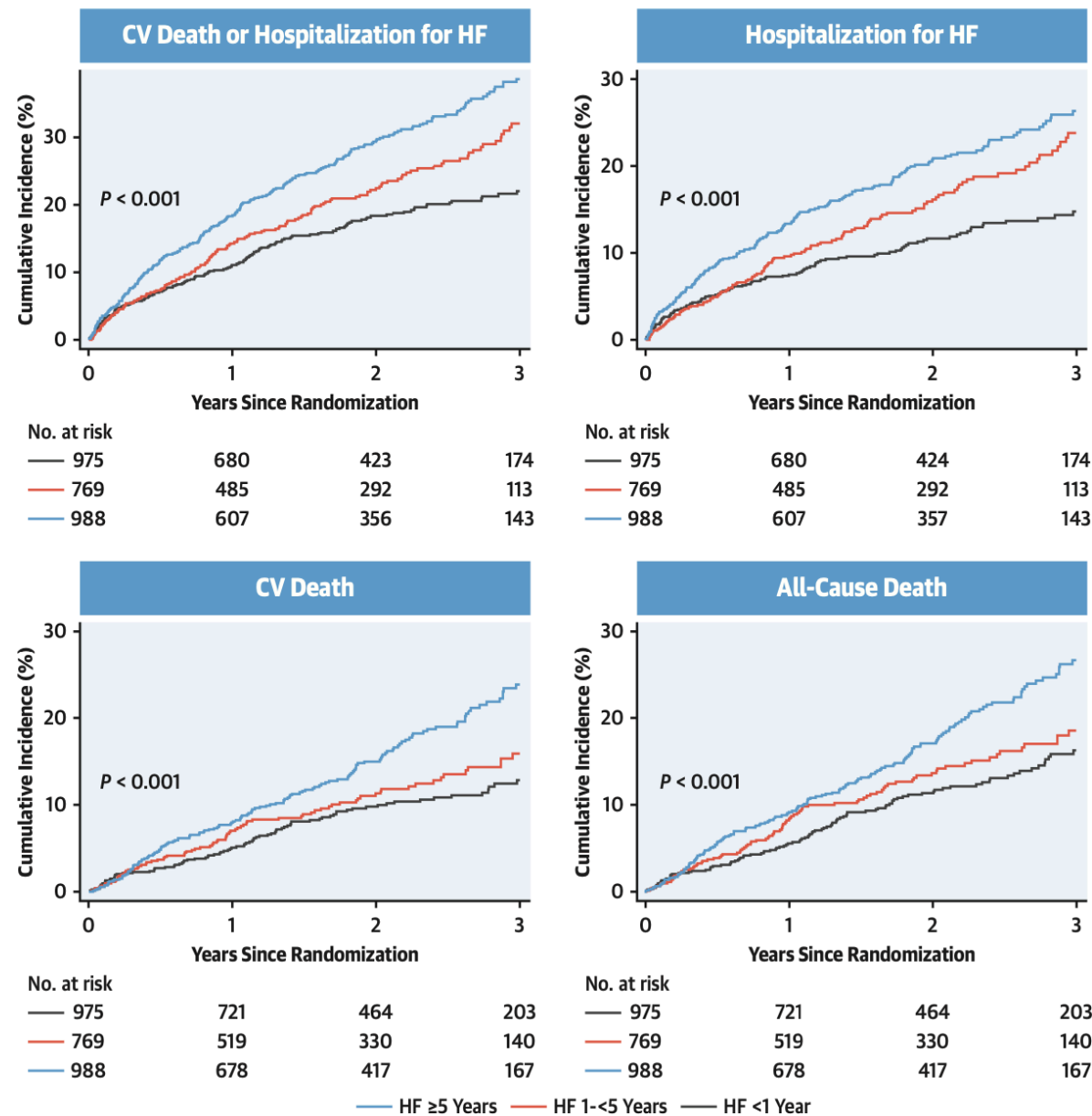


Consistent benefits of eplerenone irrespective of duration of HFrEF

| | Adjusted HR (95% CI) | P for Interaction |
|---|----------------------|-------------------|
| CV Death or Hospitalization for HF | | |
| Overall | 0.64 (0.54-0.76) | |
| Duration: <1 year | 0.59 (0.42-0.82) | 0.54 |
| Duration: 1 - <5 years | 0.72 (0.52-1.00) | |
| Duration: ≥5 years | 0.59 (0.46-0.76) | |
| Hospitalization for HF | | |
| Overall | 0.59 (0.48-0.73) | |
| Duration: <1 year | 0.52 (0.33-0.80) | 0.23 |
| Duration: 1 - <5 years | 0.78 (0.53-1.14) | |
| Duration: ≥5 years | 0.53 (0.39-0.72) | |
| CV Death | | |
| Overall | 0.73 (0.58-0.92) | |
| Duration: <1 year | 0.77 (0.51-1.18) | 0.74 |
| Duration: 1 - <5 years | 0.72 (0.46-1.13) | |
| Duration: ≥5 years | 0.63 (0.45-0.89) | |
| All-Cause Death | | |
| Overall | 0.74 (0.60-0.92) | |
| Duration: <1 year | 0.85 (0.58-1.25) | 0.57 |
| Duration: 1 - <5 years | 0.67 (0.44-1.02) | |
| Duration: ≥5 years | 0.65 (0.47-0.89) | |

0.3 0.7 1 1.4
← Eplerenone Better

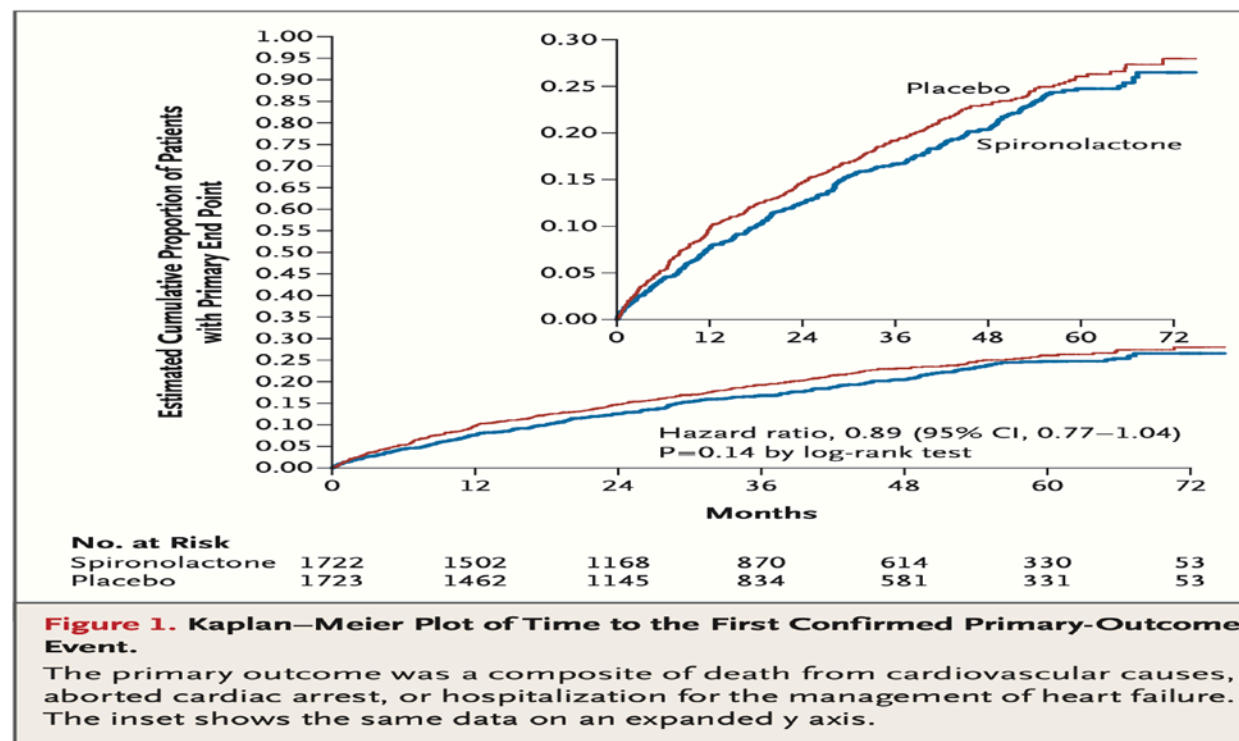
FIGURE 1 Outcomes According to Duration of HF in EMPHASIS-HF



Cumulative incidence functions for cardiovascular (CV) death or hospitalization for heart failure (HF), hospitalization for HF, CV death, and all-cause mortality according to duration of HF (<1 year, 1 to <5 years, or ≥5 years). P values and 95% CIs have not been adjusted for multiplicity. EMPHASIS-HF = A Comparison of Outcomes in Patients in NYHA Class II Heart Failure When Treated With Eplerenone or Placebo in Addition to Standard Heart Failure Medicines.

Place des antagonistes du récepteur des minéralcorticoïdes chez les patients ICFÉP (FEVG ≥ 50%)

Étude « **TOPCAT** » publiée en 2014 pour évaluer la place de la spironolactone chez les patients avec IC à fraction d'éjection préservée (FEVG>45%) comparativement au groupe placebo



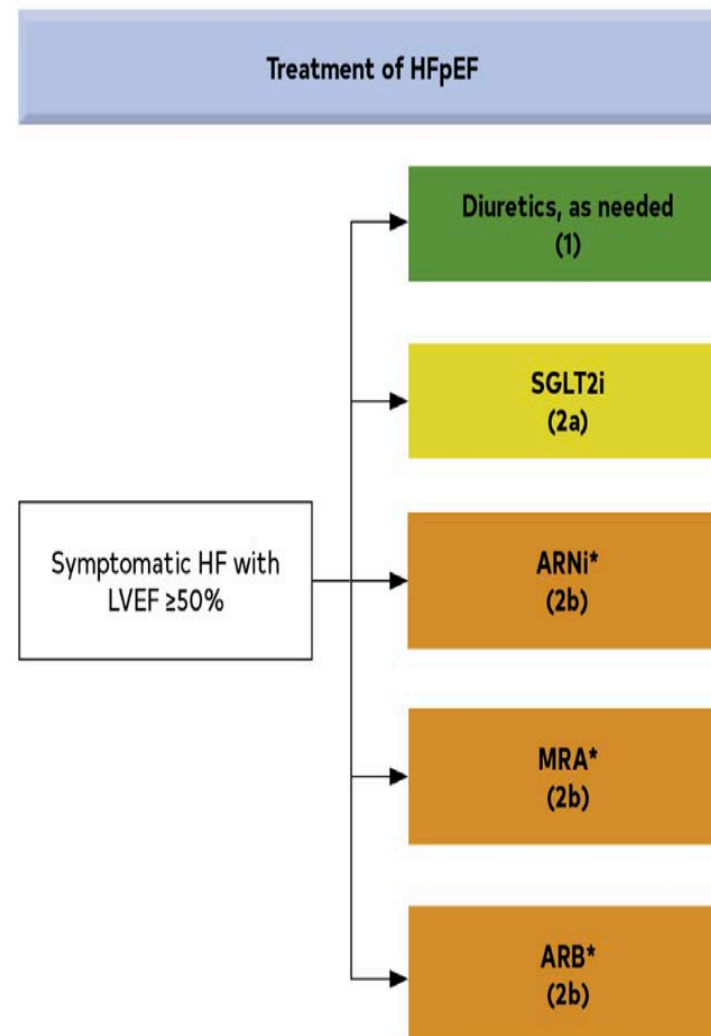
Après un suivi de 3.3 ans, pas de différence retrouvée dans le critère d'évaluation primaire composé de décès CV, arrêt cardiaque réanimé ou hospitalisation pour IC (18.6% vs. 20.4%, [HR] 0.89, 95% [CI] 0.77-1.04, p = 0.14)

Table 1. Selected Baseline Characteristics of the Study Patients.*

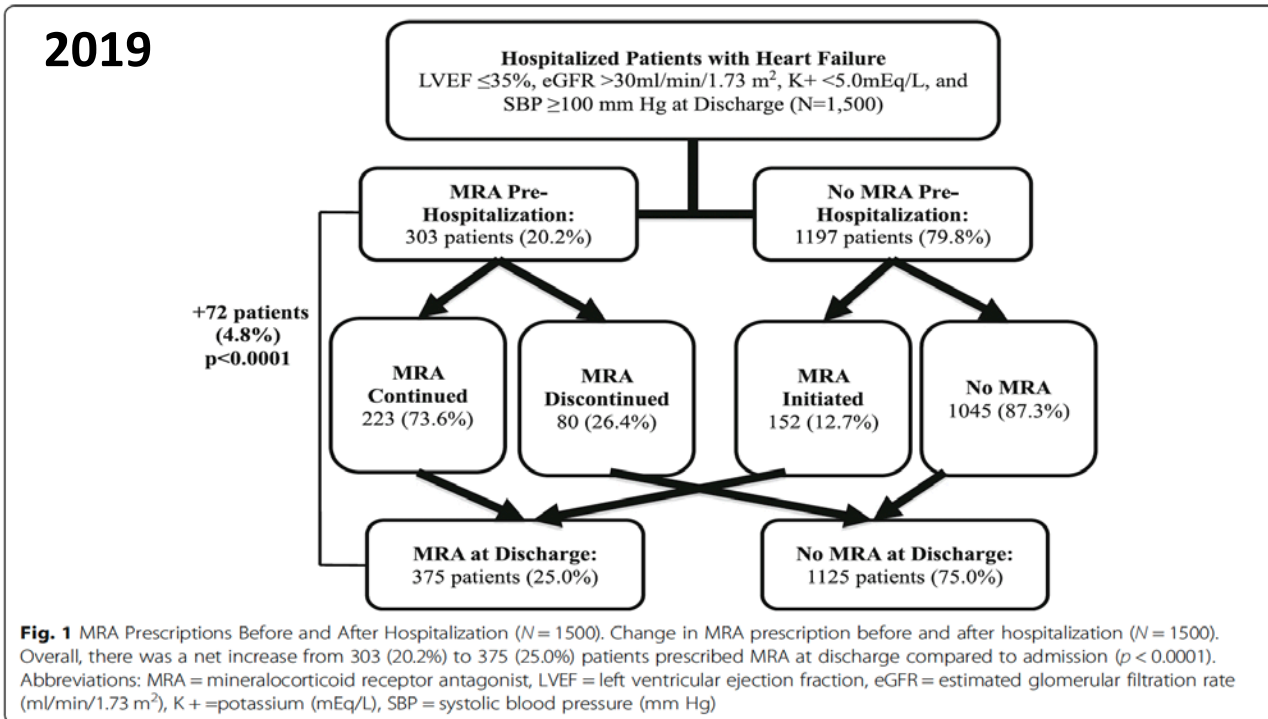
| Characteristic | Spironolactone (N=1722) | Placebo (N=1723) |
|--|-------------------------|------------------|
| Age — yr | | |
| Median | 68.7 | 68.7 |
| Interquartile range | 61.0–76.4 | 60.7–75.5 |
| Age ≥75 yr — no. (%) | 495 (28.7) | 453 (26.3) |
| Female sex — no. (%) | 888 (51.6) | 887 (51.5) |
| Left ventricular ejection fraction — % | | |
| Median | 56 | 56 |
| NYHA functional classification — no. (%) | | |

Classes pharmacologiques recommandées pour la prise en charge de l'ICFÉP (définie par FEVG 50%) selon les lignes directrices américaines 2022

FIGURE 12 Recommendations for Patients With Preserved LVEF ($\geq 50\%$)



Cependant, malgré les données reliées à l'efficacité chez les patients avec ICFÉR, les ARM restent sous-utilisées en monde réel et dans les ÉCR contemporaines



Étude conduite dans un centre académique sur des patients avec ICFÉR entre 2013 et 2016.

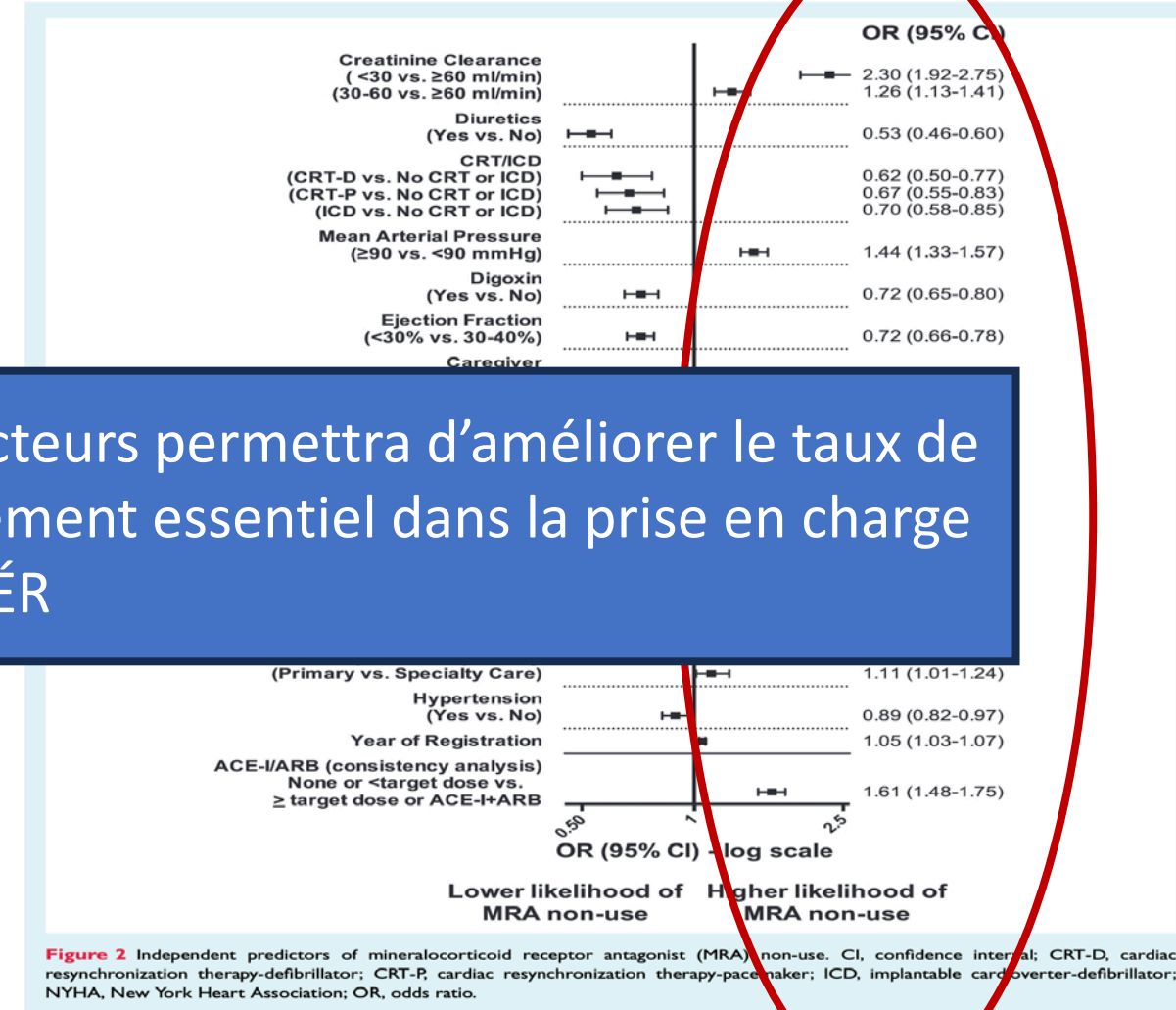
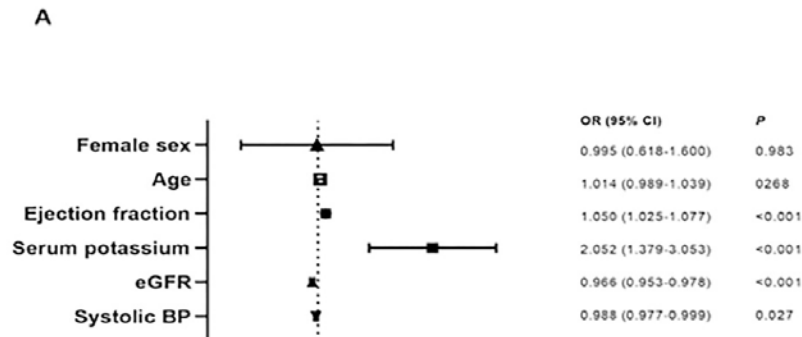
Parmi les 1500 patients, 75% des ayant eu un congé hospitalier dans un contexte d'ICFÉR n'ont pas eu une initiation d'une thérapie à base d'antagoniste de récepteurs de minéralocorticoïdes malgré une éligibilité au traitement.

2019

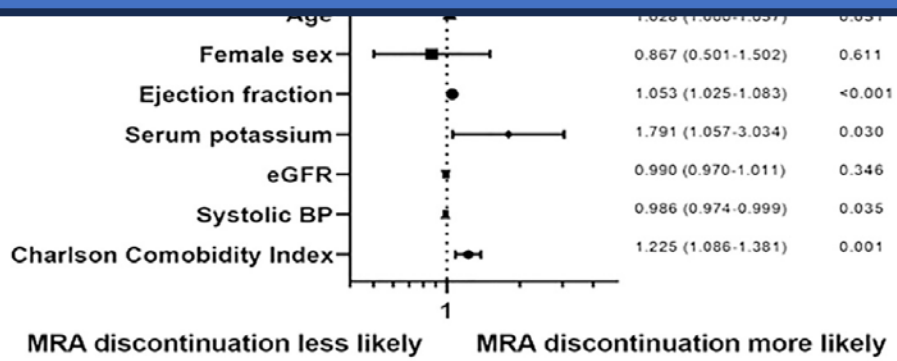


| Characteristic | Dapagliflozin (N = 2373) | Placebo (N = 2371) |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| Heart failure medication — no. (%) | | |
| Diuretic | 2216 (93.4) | 2217 (93.5) |
| ACE inhibitor | 1332 (56.1) | 1329 (56.1) |
| ARB | 675 (28.4) | 632 (26.7) |
| Sacubitril-valsartan | 250 (10.5) | 258 (10.9) |
| Beta blocker | 2270 (95.6) | 2200 (92.8) |
| Mineralocorticoid receptor antagonist | 1696 (71.5) | 1674 (70.6) |
| Digitalis | 113 (4.8) | 112 (4.7) |

Facteurs reliés à l'abandon/non-utilisation des ARM



Mieux comprendre et être à l'affût de ces facteurs permettra d'améliorer le taux de prescription des MRA comme pilier de traitement essentiel dans la prise en charge de l'ICFÉR



Raisons d'abandon de traitement à base de ARM chez les patients (*all-comers*) et ceux n'ayant pas de contrindications à un traitement à base de MRA

Facteurs associés à la non-initiation d'un traitement à base de ARM

Stratégies générales pour réduire le risque d'hyperkaliémie

Limiter le risque d'hyperkaliémie :



Réduire le potassium dans l'alimentation



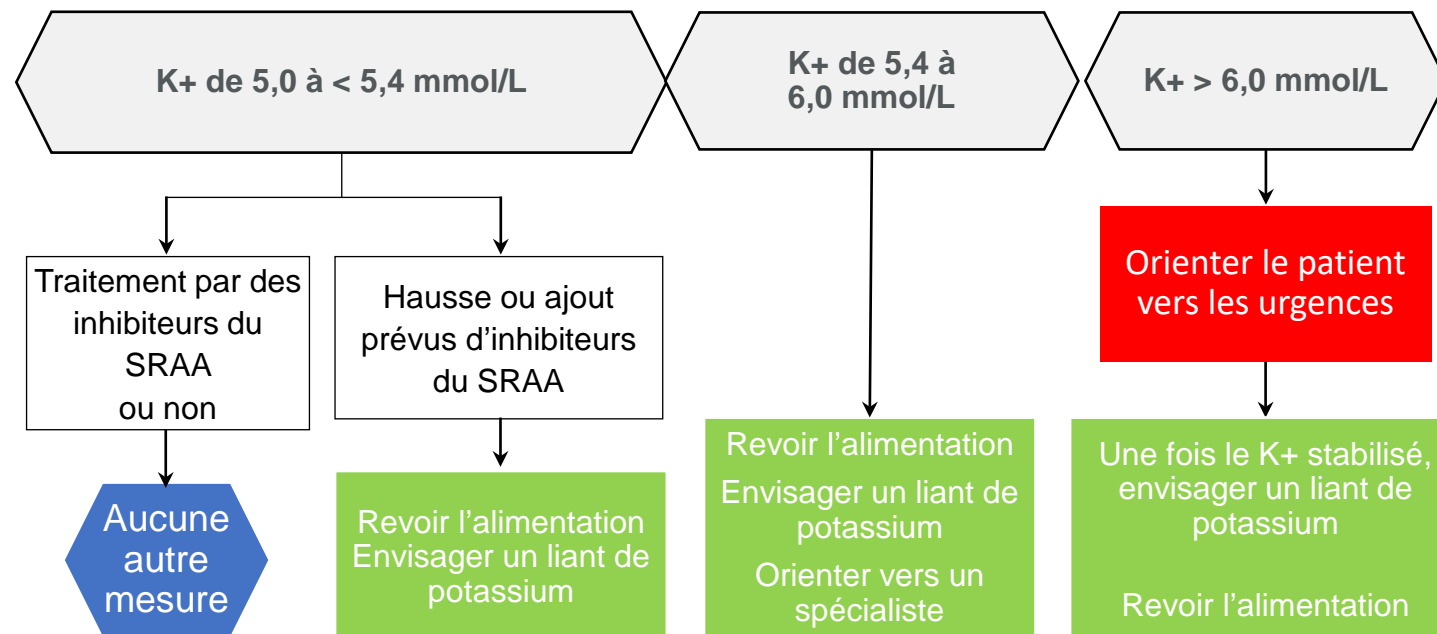
Utiliser des diurétiques de l'anse ou thiazidiques



Utiliser des liants de potassium



Les agents protecteurs des organes (inhibiteurs du SRAA) doivent être priorités pour le maintien ou la reprise du traitement lorsqu'ils sont sûrs



Vous voyez Mme I.R. la sœur de Mme I.C.

- F 51 ans
- Diabète type 2 depuis 7 ans
- HTA limite et une dyslipidémie traitée
- Elle est asymptomatique
- TA: 110/72 mm Hg; FC: 78 BPM. EX. CV et pulmonaire sans particularité.
- Son bilan montre RACU 30 mg/mmol et DFG2 à 50 ml/min . Sa kaliémie est à 4.7
- Rx: Metformine 850 mg BID, Ramipril 10 mg die, Dapagliflozine 10 mg die et Atorvastatine 80 mg die.

Q1: Mme I.C.

3. Apporterez-vous une modification à son traitement?

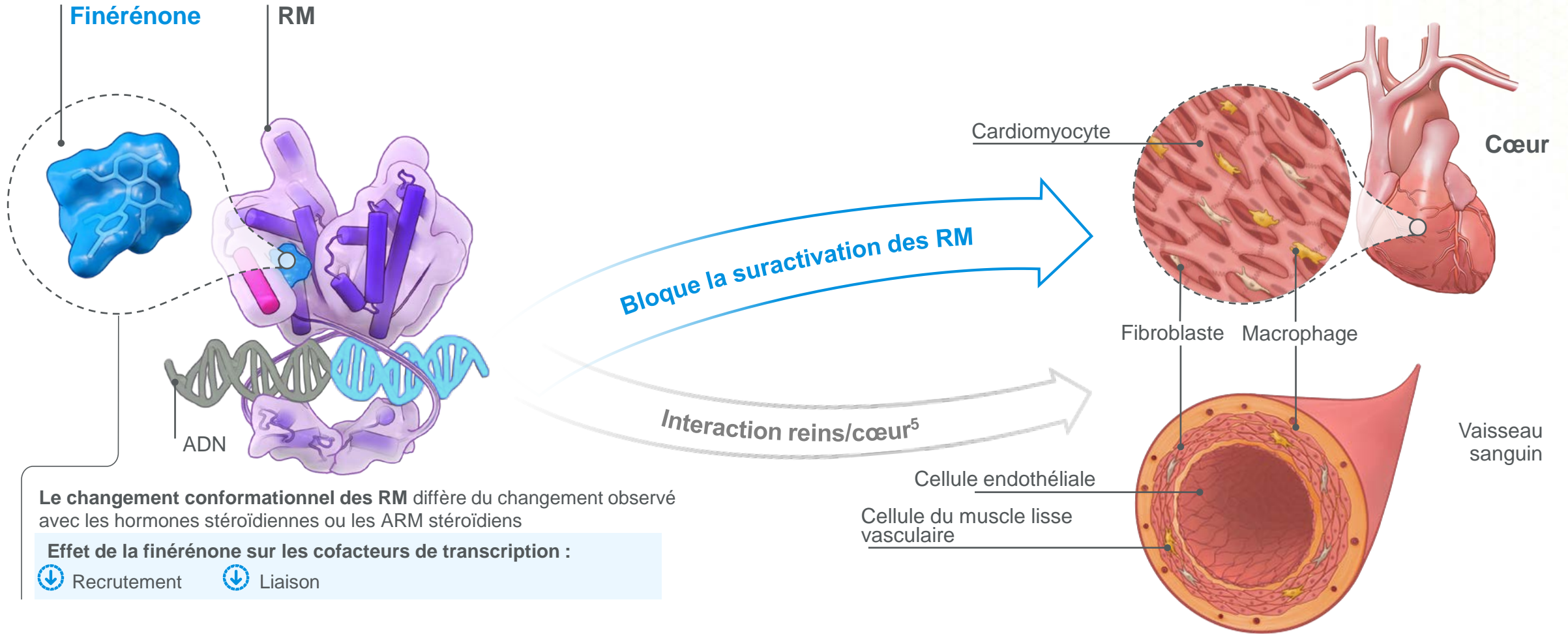
Choix de réponses:

A. Oui

B. Non

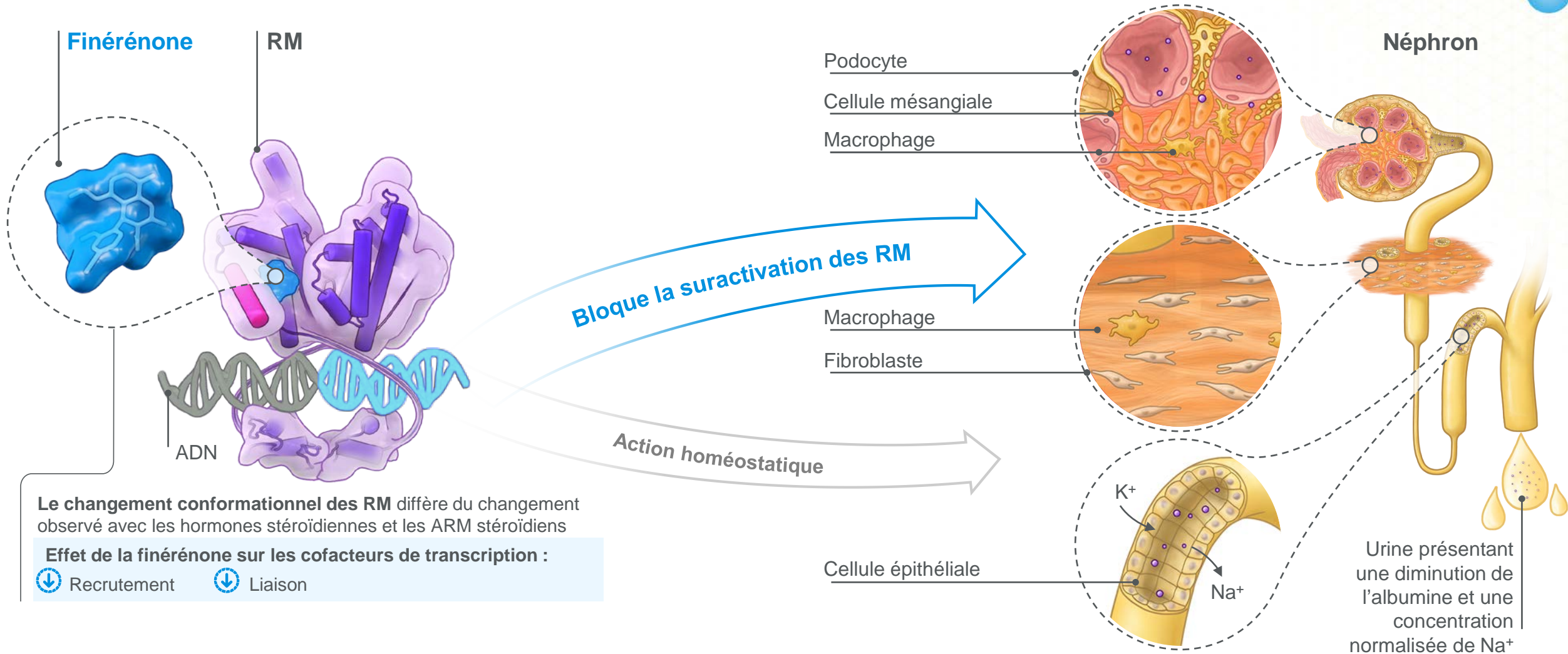
C. incertain

La finérénone, un ARM nouveau, sélectif et non stéroïdien, bloque la suractivation des RM : mode d'action proposé pour le cœur¹⁻⁴



1. Kintscher U, et al. *Br J Pharmacol* 2021; doi:10.1111/bph.15747; 2. Agarwal R, et al. *Eur Heart J* 2021;42:152-162; 3. Amazit L, et al. *J Biol Chem* 2015;290:21876-21889; 4. Agarwal R, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2020;37:1014-1023; 5. Zannad F & Rossignol P. *Circulation* 2018;138:929-944

La finérénone, un ARM nouveau, sélectif et non stéroïdien, bloque la suractivation des RM : mode d'action proposé pour les reins¹⁻⁴



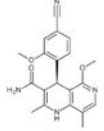



ARM : antagoniste récepteurs des minéralocorticoïdes

1. Kintscher U, et al. *Br J Pharmacol* 2021; doi:10.1111/bph.15747; 2. Agarwal R, et al. *Eur Heart J* 2021;42:152-162; 3. Amazit L, et al. *J Biol Chem* 2015;290:21876-21889;

4. Agarwal R, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2020;37:1014-1023

Différenciation entre la finérénone et les ARM stéroïdiens



| | STÉROÏDIENS | | NON STÉROÏDIENS |
|--|--|---|---|
| | Spironolactone | Éplérénone | Finérénone  |
| Sélectivité pour les RM | + | ++ | +++ |
| Demi-vie | > 20 h | 4 à 6 h | 2 à 3 h |
| Métabolites actifs | ++ | - | - |
| Distribution dans les tissus | | | |
| Effets indésirables liés à la sexualité |  |  |  |
| Effets sur la tension artérielle | +++ | ++ | + |
| Indiqué dans la prévention de la néphropathie chronique et des événements CV chez les personnes atteintes de diabète de type 2 + néphropathie chronique | Non | Non | Oui |
| Indiqué dans le traitement de l'hypertension | Oui | Oui | Non |
| Indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection ≤ 40 % | Oui | Oui | Non |

Avant l'instauration du traitement, il faut mesurer la kaliémie et le TFGe

Mesure de la kaliémie et du TFGe

Si la kaliémie est $\leq 5,0$ mmol/L*

Si le TFGe est ≥ 25 mL/min/1,73 m²



**La finirénone
peut être instaurée**

Posologie

Dose cible recommandée

20 mg 1 f.p.j.

Dose initiale

Si le TFGe est
< 60 mL/min/1,73 m²

10 mg 1 f.p.j.

si le TFGe est
 ≥ 60 mL/min/1,73 m²

20 mg 1 f.p.j.

* L'instauration de la finirénone peut être envisagée avec une surveillance supplémentaire du potassium sérique au cours des 4 premières semaines, selon le jugement clinique et les taux sériques de potassium. L'instauration du traitement n'est pas recommandée chez les patients dont le taux sérique de potassium est $> 5,0$ mmol/L.

Faute d'expérience clinique suffisante, il faut abandonner le traitement par KERENDIA chez les patients dont le TFGe est < 15 mL/min/1,73 m².

Monographie de produit de KERENDIA, 14 octobre 2022.

https://www.bayer.com/sites/default/files/kerendia-pm-fr_0.pdf

Comment assurer un suivi et ajuster la dose de finérénone?

La kaliémie et le TFGe doivent être mesurés de nouveau après 4 semaines

- Instauration du traitement
- Reprendre le traitement
- Augmenter la dose



Par la suite, la kaliémie devrait être mesurée de nouveau à intervalles réguliers et au besoin*

Ajustements posologiques

Kaliémie actuelle (mmol/L)

Dose actuelle de finérénone

$\leq 4,8$

10 → 20 ← 20

Augmenter # ou maintenir à 20 mg 1 f.p.j.

$> 4,8$ à $5,5$

Maintenir la dose actuelle

$> 5,5$

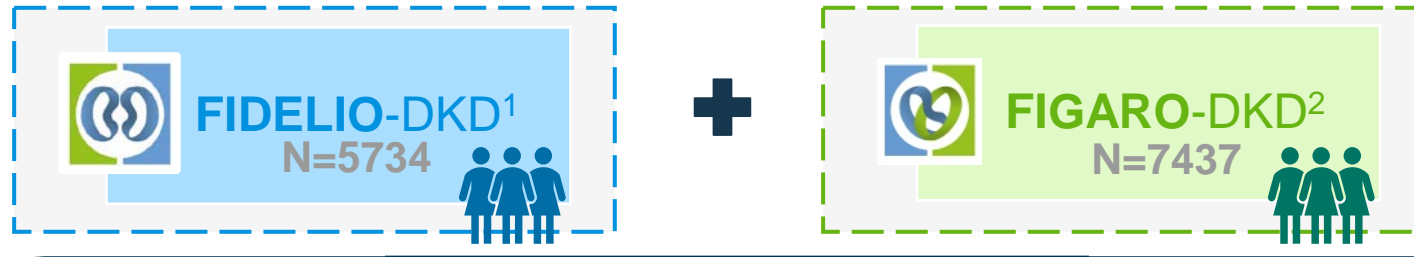


Suspendre le traitement

Reprendre à 10 mg 1 f.p.j lorsque la kaliémie sera $\leq 5,0$ mmol/L

* Selon les caractéristiques et la kaliémie des patients; # Si le TFGe a diminué de plus de 30 % par rapport à la dernière mesure, maintenir la dose de 10 mg.
Monographie de produit de KERENDIA, 14 octobre 2022.

FIDELITY est une vaste méta-analyse de données individuelles prédéfinies sur les patients des essais de phase III FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD1-3, y compris les résultats composites CV et rénaux à travers le spectre des stades CKD



FIDELITY

Méta-analyse prédéfinie

Total N=13,171



Résultat composite CV

Délai jusqu'à la première occurrence de :

- Décès CV*
- IM non mortel
- AVC non mortel
- Hospitalisation pour IC



Résultat composite rénale

Délai avant la première apparition de :

- Apparition de l'insuffisance rénale :
 - ESKD (initiation de la dialyse chronique pendant ≥ 90 jours ou transplantation rénale)
 - DFGe soutenu < 15 ml/min/1,73 m²#
- Une diminution soutenue de ≥ 57 % du DFGe par rapport au départ*
- Mort rénale

*Veuillez vous référer à la section des notes de diapositives pour les notes de bas de page

Bakris GL, et al. *Am J Nephrol* 2019;50:333-344; 2. Ruilope LM, et al. *Am J Nephrol* 2019;50:345-356; 3. Filippatos G, et al. *ESC* 2021; abstract 7161

Les patients éligibles dans la méta-analyse préspecifiée FIDELITY comprenaient ceux atteints d'IRC et de DT2, traités avec une dose optimisée d'iECA/ARA^{1,2}

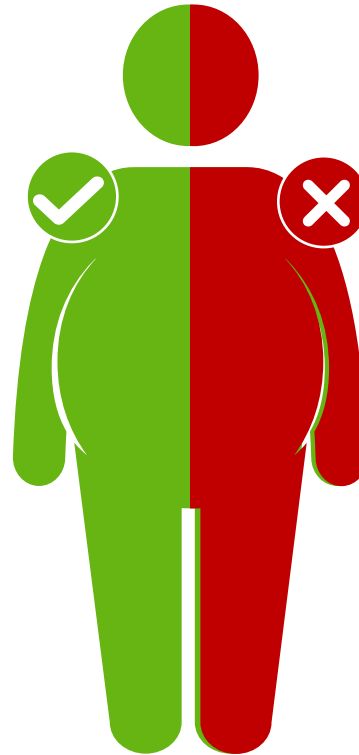
Critères d'inclusion clés

Rétinopathie diabétique pour les patients avec un RACU de 30–<300 mg/g (FIDELIO-DKD seulement)^{*,1}

Âgé ≥18 ans avec DT2

À la dose maximale tolérée d'ECA ou d'ARB pendant ≥ 4 semaines

[K⁺] sérique ≤4.8 mmol/l aux visites de présélection et sélection



Critères d'exclusion clés

HFrEF avec NYHA Class II–IV

Hypertension artérielle non contrôlée[#]

HbA1c >12%

Maladie rénale non diabétique, y compris sténose de l'artère rénale cliniquement pertinente

Accident vasculaire cérébral, ICA transitoire, ACS ou HIC[‡]

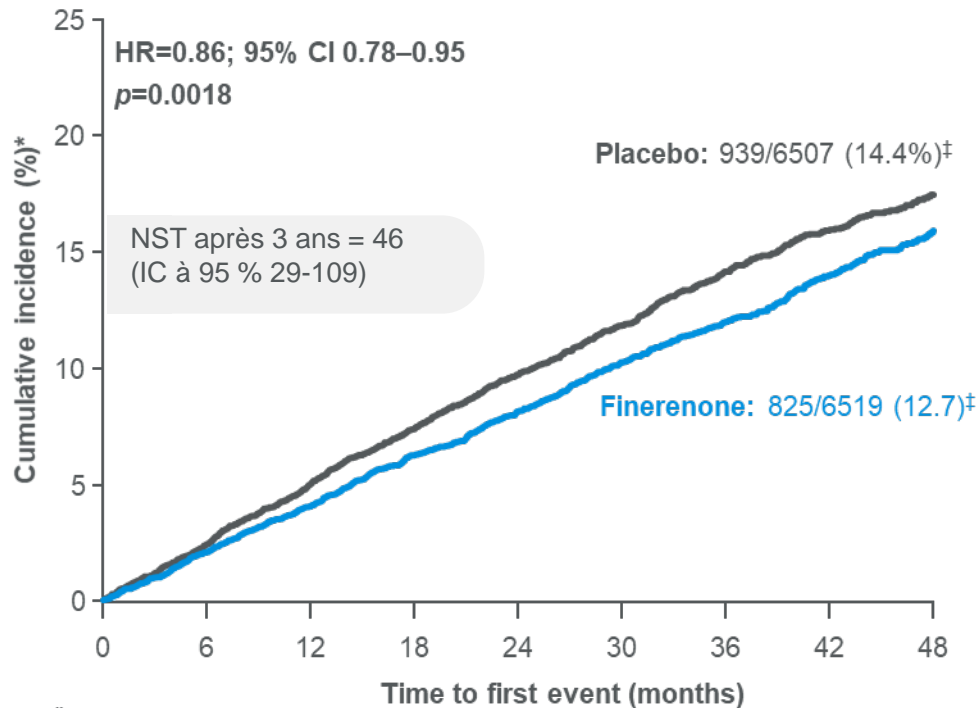
UACR >5000 mg/g

*Les patients présentant une albuminurie modérément élevée devaient également avoir une rétinopathie diabétique dans FIDELIO-DKD dans le cadre des critères d'inclusion de l'étude¹, cela n'était pas spécifié dans les critères d'éligibilité dans FIGARO-DKD, mais des patients dans FIGARO-DKD avaient une rétinopathie diabétique au départ² ; [#]PAS moyenne en position assise ≥170 mmHg ou PAD moyenne en position assise ≥110 mmHg lors de la visite préliminaire, ou PAS moyenne en position assise ≥160 mmHg ou PAD moyenne en position assise ≥100 mmHg lors de la visite de dépistage^{1,2} ; dans les 30 derniers jours précédant la visite de dépistage^{1,2}

1. Ruilope LM, et al. *Am J Nephrol* 2019;50:345–356; 2. Bakris GL, et al. *N Engl J Med* 2020;383:2219–2229

La finérénone réduit significativement le risque d'évènements du composé CV de 14 % et a eu des effets constants sur les décès d'origine CV, les IM et les hospitalisations pour IC

Délai avant décès CV, IM non mortel, AVC non mortel ou hospitalisation pour IC



| No. at risk [#] | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 |
|--------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Finerenone | 6519 | 6360 | 6202 | 6009 | 5273 | 4207 | 3065 | 2187 | 1087 |
| Placebo | 6507 | 6330 | 6125 | 5938 | 5184 | 4147 | 2969 | 2135 | 1082 |

| Résultat | Finérénone (n = 6519) | Placebo (n=6507) | RR (IC à 95 %) | | p- évalue r |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------|----------------|-------------|-------------------|
| | n (%) | n (%) | | | |
| Résultat du CV composite [§] | 825 (12.7) | 939 (14.4) | 0.86 | (0,78-0,95) | 0.0018 |
| Décès CV | 322 (4.9) | 364 (5.6) | 0.88 | (0,76-1,02) | 0.0922 |
| IM non mortel | 173 (2.7) | 189 (2.8) | 0.91 | (0,74-1,12) | 0.3601 |
| AVC non mortel | 198 (3.0) | 198 (3.0) | 0.99 | (0,82-1,21) | 0.9460 |
| Hospitalisation pour IC | 256 (3.9) | 325 (5.0) | 0.78 | (0,66-0,92) | 0.0030 |

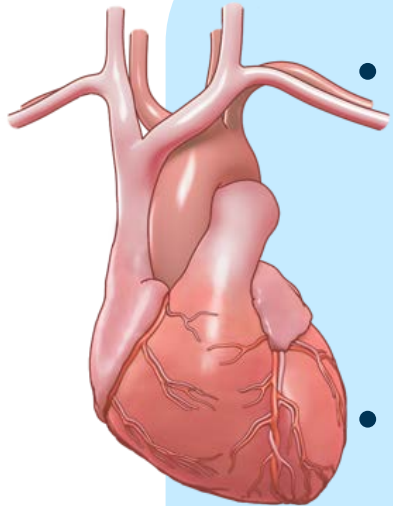
0.5 1 2

Favorise la finérénone Favorise le placebo

*Incidence cumulée calculée par l'estimateur d'Aalen-Johansen en utilisant les décès dus à d'autres causes comme risque concurrent ; [#]les sujets à risque ont été calculés au début du point tempore ; [‡]nombre de patients avec un évènement sur une médiane de 3,0 ans de suivi ; [§] composite du délai jusqu'au premier décès d'origine CV, IDM non mortel, AVC non mortel ou hospitalisation pour IC
Philippe G, et coll. ESC 2021 ; résumé 7161

Résultat composé CV : Résumé

- Chez les patients atteints d'IRC de stade 1 à 4 avec une albuminurie modérée à sévèrement élevée et un DT2 traités avec une thérapie iSRA optimisée :



- **Finérénone réduit significativement le risque de morbidité et de mortalité CV par 14% (HR = 0,86) vs placebo**
 - Avec des effets constants quelle que soit la région, la gravité initiale de l'IRC, tension artérielle, HbA1c et sérum [K⁺]
 - Réduction absolue du risque = 2,2 % à 3 ans
- **Les bénéfices CV de la finérénone étaient cliniquement pertinents**
 - NST pour prévenir un événement CV sur 3 ans = 46

Étude FIDELITY : La finérénone a réduit le risque d'événements CV et rénaux d'importance clinique



Critère composite de la fonction rénale

| RRI (IC de 95 %) | VALEUR p | ↓ RISQUE |
|--------------------|----------|-------------|
| 0,77 (0,67 à 0,88) | 0,0002 | 23 % |



Critère CV composite

| RRI (IC de 95 %) | VALEUR p | ↓ RISQUE |
|--------------------|----------|-------------|
| 0,86 (0,78 à 0,95) | 0,0018 | 14 % |



Dialyse

| RRI (IC de 95 %) | VALEUR p | ↓ RISQUE |
|--------------------|----------|-------------|
| 0,80 (0,64 à 0,99) | 0,040 | 20 % |



Hospitalisations pour insuffisance cardiaque

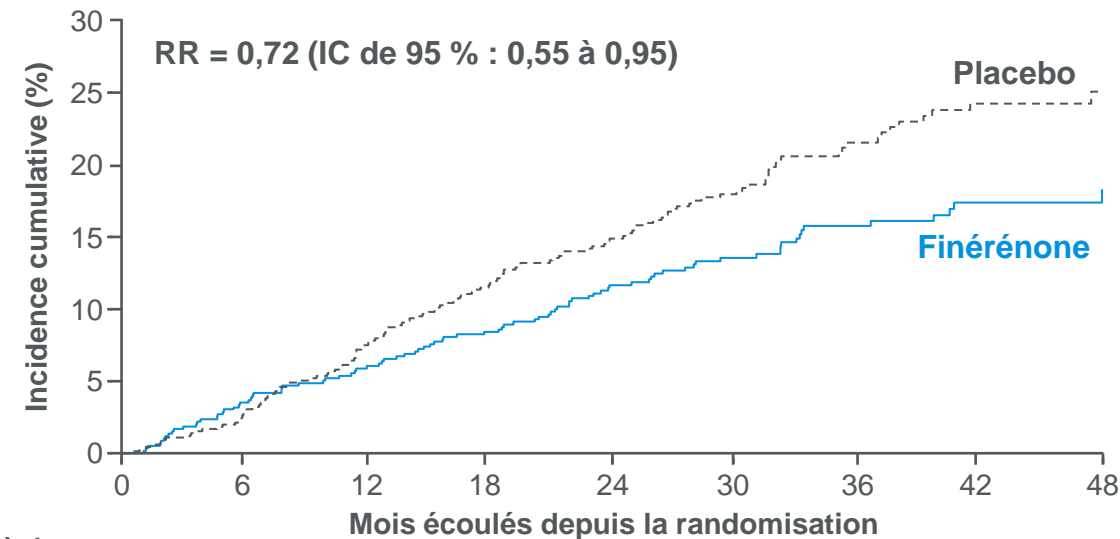
| RRI (IC de 95 %) | VALEUR p | ↓ RISQUE |
|--------------------|----------|-------------|
| 0,78 (0,66 à 0,92) | 0,0030 | 22 % |

Critère composite de la fonction rénale : Temps écoulé avant l'insuffisance rénale, la diminution soutenue ≥ 57 % du TFGe par rapport au début de l'étude, ou le décès d'origine rénale;
critère composite de la fonction CV : Temps écoulé avant la survenue d'un décès d'origine CV, d'un IM non mortel, d'un AVC non mortel ou d'une hospitalisation pour insuffisance cardiaque

La finérénone a réduit le risque de survenue du critère composite CV par rapport au placebo, sans égard à la présence d'HVG au début de l'étude

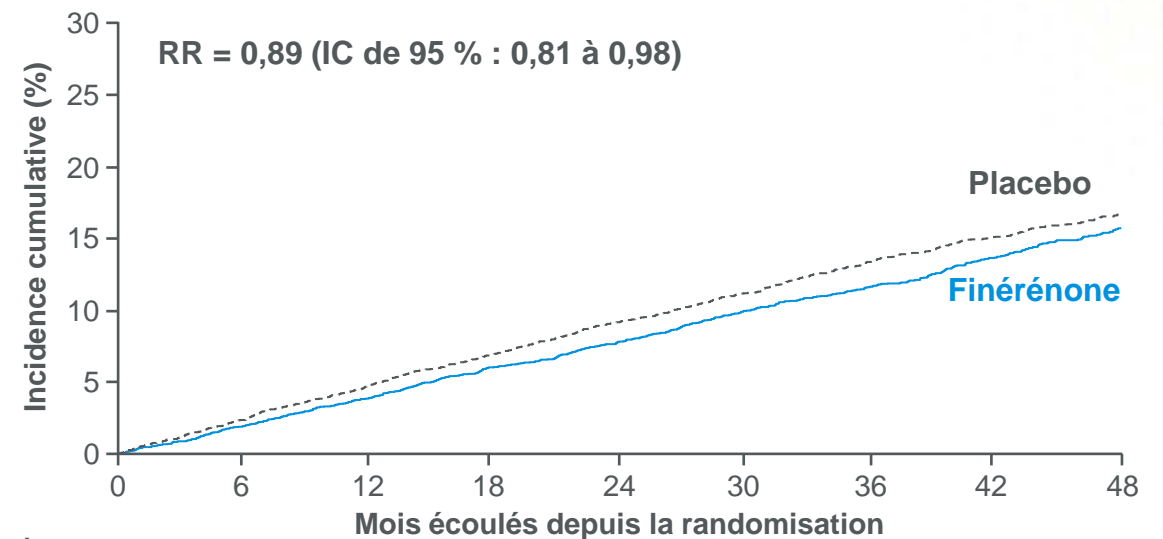
Critère d'évaluation composite CV (temps écoulé avant un décès d'origine CV, un IM non mortel, un AVC non mortel ou une hospitalisation pour IC) selon la présence ou l'absence d'HVG au début de l'étude

Patients présentant une HVG au début de l'étude



| Nbre à risque | | Mois écoulés depuis la randomisation | |
|---------------|-----|--------------------------------------|-----|
| Finérénone | 596 | 554 | 457 |
| Placebo | 654 | 596 | 466 |
| | | | 227 |

Patients ne présentant pas d'HVG au début de l'étude



| Nbre à risque | | Mois écoulés depuis la randomisation | |
|---------------|-------|--------------------------------------|-------|
| Finérénone | 5 923 | 5 648 | 4 816 |
| Placebo | 5 853 | 5 529 | 4 718 |
| | | | 2 742 |
| | | | 1 006 |

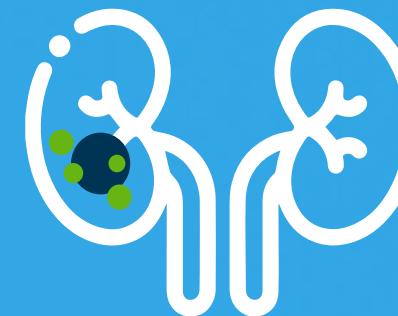
Valeur p pour l'interaction = 0,108

Indication à la finérénone

Indications

KERENDIA (finérénone) est indiqué comme traitement d'appoint au traitement standard chez les adultes atteints de néphropathie chronique et de diabète de type 2 pour réduire le risque :

- d'insuffisance rénale terminale et de réduction soutenue du taux de filtration glomérulaire estimé,
- de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortel et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.



Contre-indications à la finérénone



Patients
qui reçoivent **un traitement
concomitant par des
inhibiteurs puissants du
CYP3A4**, notamment
itraconazole, kétoconazole,
ritonavir, nelfinavir, cobicistat,
clarithromycine, télithromycine
et néfazodone


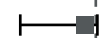








Patients hypersensibles à la
finérénone ou à tout autre
ingrédient de la préparation

Patients atteints de la
maladie d'Addison

Les patients de l'étude FIDELITY ont tous tiré des bienfaits sur les reins et l'appareil CV avec la finérénone, et ce, indépendamment de l'utilisation d'un inhibiteur du SGLT2*.

Analyse des résultats chez les patients traités ou non par un inhibiteur du SGLT2 au début de l'étude

| CRITÈRE D'ÉVALUATION | FINÉRÉNONE n/N (%) | PLACEBO n/N (%) | FINÉRÉNONE n pour 100 AP | PLACEBO n pour 100 AP | RRI (IC de 95 %) | VALEUR P POUR L'INTERACTION |
|--|-----------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------------|--|--------------------------------|
| Critère CV composite | | | | | | |
| Inhibiteur du SGLT2 au début de l'étude* | 39/438 (8,9) | 52/439 (11,8) | 2,95 | 4,08 |  0,67 (0,42 à 1,07) | 0,46 |
| Aucun inhibiteur du SGLT2 | 786/6 081 (12,9) | 887/6 068 (14,6) | 4,44 | 5,08 |  0,87 (0,79 à 0,96) | |
| Critère composite de la fonction rénale | | | | | | |
| Inhibiteur du SGLT2 au début de l'étude* | 9/438 (2,1) | 17/439 (3,9) | 0,70 | 1,37 |  0,42 (0,16 à 1,08) | 0,29 |
| Aucun inhibiteur du SGLT2 | 351/6 081 (5,8) | 448/6 068 (7,4) | 2,06 | 2,64 |  0,80 (0,69 à 0,92) | |
| HIC | | | | | | |
| Inhibiteur du SGLT2 au début de l'étude* | 10/438 (2,3) | 22/439 (5,0) | 0,74 | 1,68 |  0,44 (0,19 à 0,99) | 0,18 |
| Aucun inhibiteur du SGLT2 | 246/6 081 (4,0) | 303/6 068 (5,0) | 1,35 | 1,68 |  0,80 (0,69 à 0,95) | |
| Mortalité toutes causes confondues | | | | | | |
| Inhibiteur du SGLT2 au début de l'étude* | 20/438 (4,6) | 30/439 (6,8) | 1,46 | 2,23 |  0,58 (0,30 à 1,10) | 0,24 |
| Aucun inhibiteur du SGLT2 | 532/6 081 (8,7) | 584/6 068 (9,6) | 2,86 | 3,16 |  0,90 (0,80 à 1,02) | |

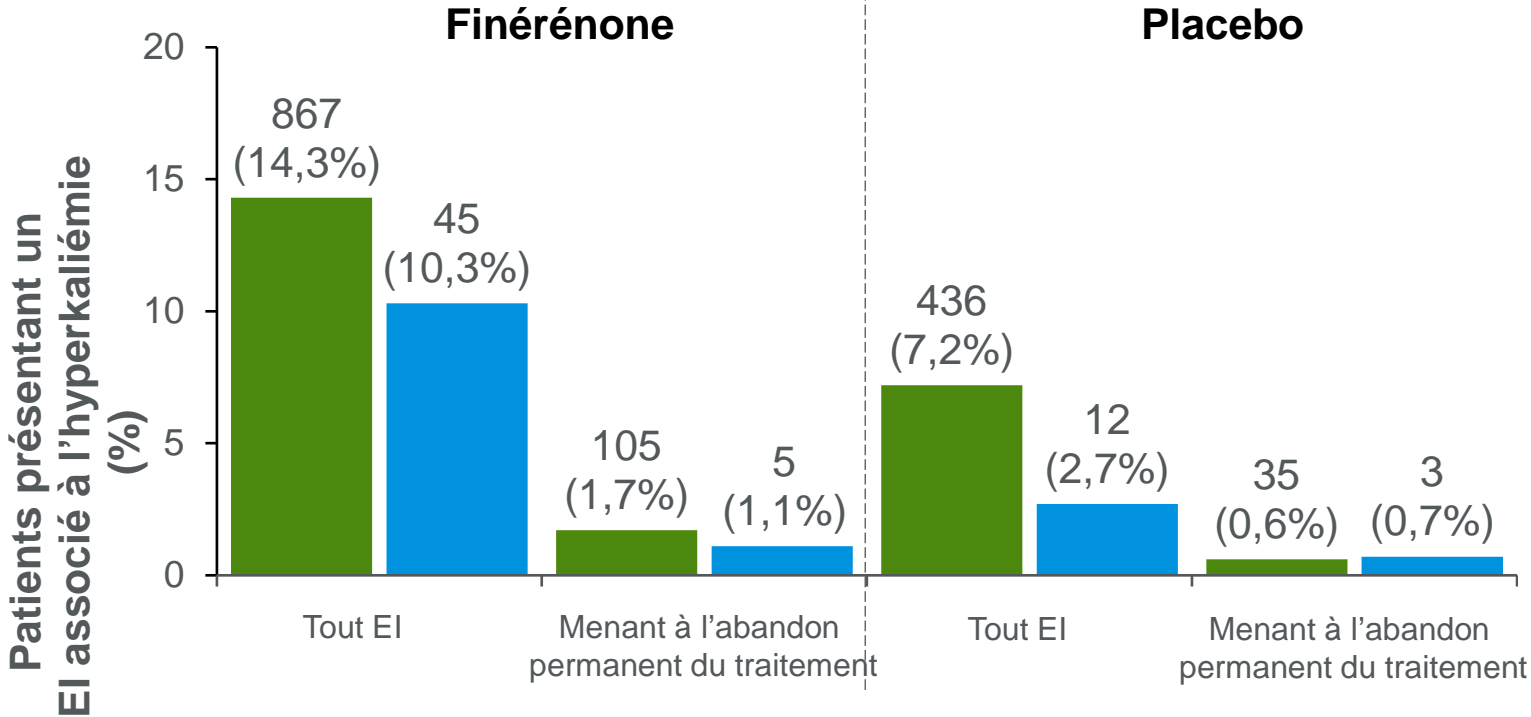
0,05 0,25 0,5 1,00 2,00 4,00

Favorise la finérénone Favorise le placebo

Critère composite de la fonction rénale : Temps écoulé avant l'insuffisance rénale, la diminution soutenue $\geq 57\%$ du TFGe par rapport au début de l'étude, ou le décès d'origine rénale; critère composite de la fonction CV : Temps avant le décès d'origine CV, l'IM non mortel, l'AVC non mortel ou l'HIC. * Les essais sur la finérénone ont été menés avant que l'inhibiteur du SGLT2 ne devienne la norme de soins pour le traitement des maladies rénales; 6,7 % des patients de l'étude FIDELITY prenaient un inhibiteur du SGLT2 concomitant. IC : intervalle de confiance; SGLT2 : cotransporteur sodium-glucose de type 2; RRI : rapport des risques instantanés; TFGe : taux de filtration glomérulaire estimé. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. Diabetes Care. 2022 Aug 15;dc220294.

Étude FIDELITY : L'hyperkaliémie a eu tendance à être moins fréquente dans le sous-groupe recevant l'inhibiteur du SGLT2 par rapport aux patients ne prenant pas d'inhibiteur du SGLT2¹

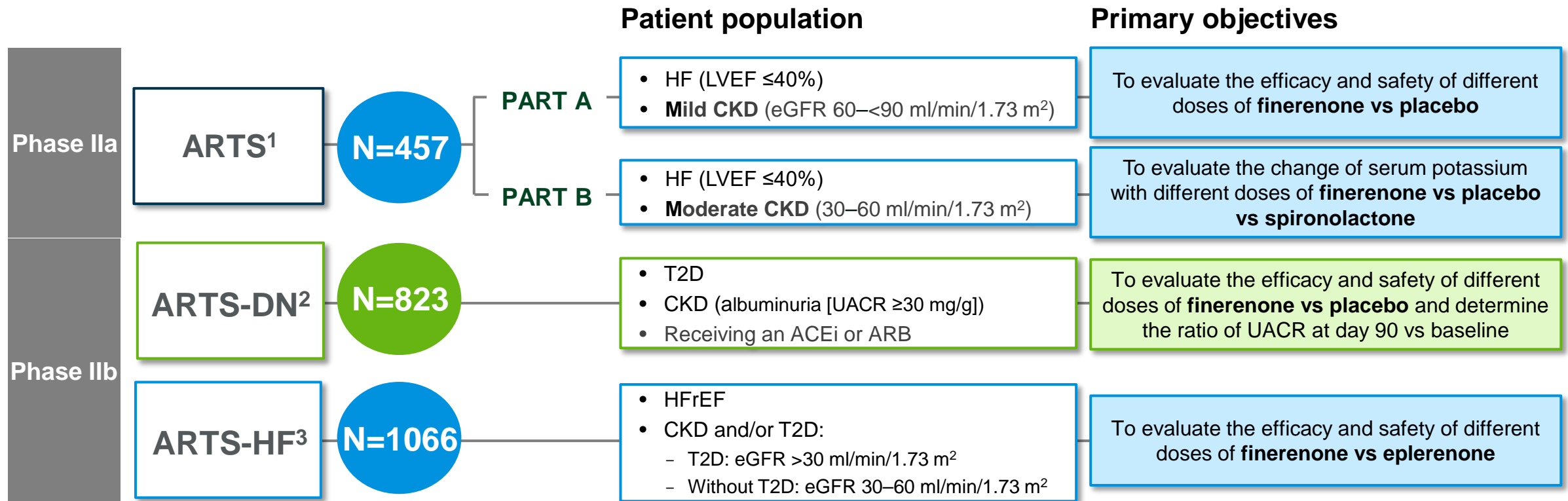
- Aucun inhibiteur du SGLT2 au début de l'étude (95 %)
- Inhibiteur du SGLT2 au début de l'étude (5 %)



IC : intervalle de confiance; SGLT2 : cotransporteur sodium-glucose de type 2; RRI : rapport des risques instantanés.

1. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. Diabetes Care. 2022 Aug 15;dc220294.

The ARTS Phase II Program Included Three Studies Investigating Finerenone in Patients with CKD and T2D or CKD and HF

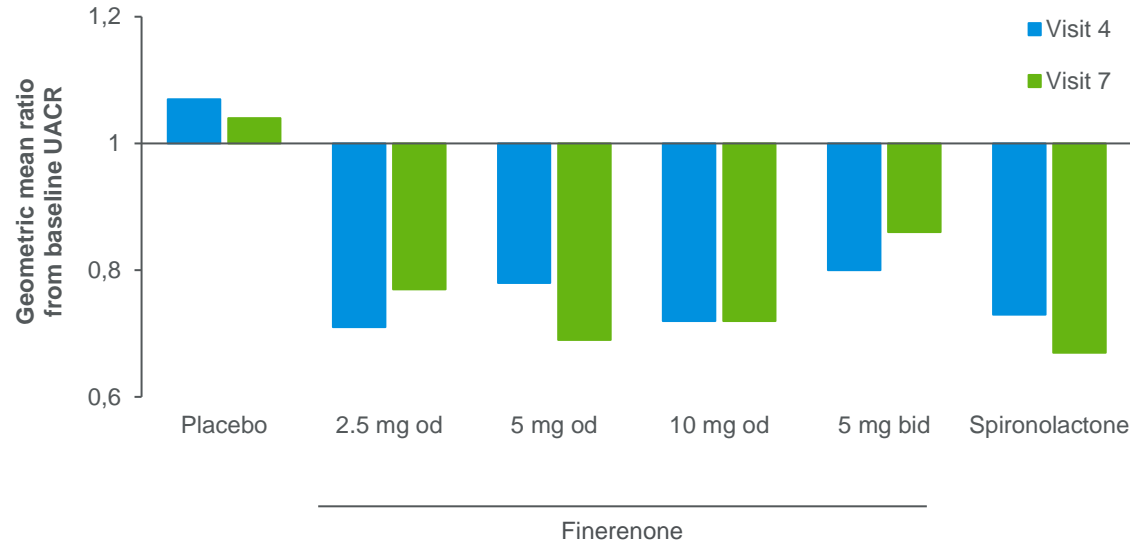


- ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ARTS, Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study; CKD, chronic kidney disease; DN, diabetic nephropathy; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HF, heart failure; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LVEF, left ventricular ejection fraction; T2D, type 2 diabetes; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio
- 1. Pitt B, *et al. Eur Heart J* 2013;34:2453–2463; 2. Bakris GL, *et al. JAMA* 2015;314:884–894; 3. Filippatos G, *et al. Eur Heart J* 2016;37:2105–2114

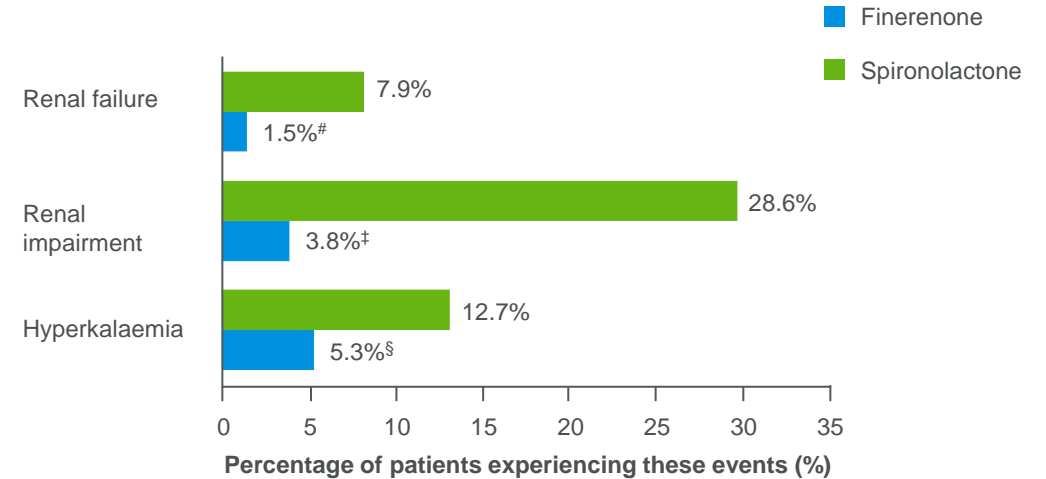
ARTS (Phase IIa) Clinical Trial: Results

- Renal efficacy: albuminuria at visit 4 and visit 7

Part B



- Renal safety: incidence of AEs (%)*



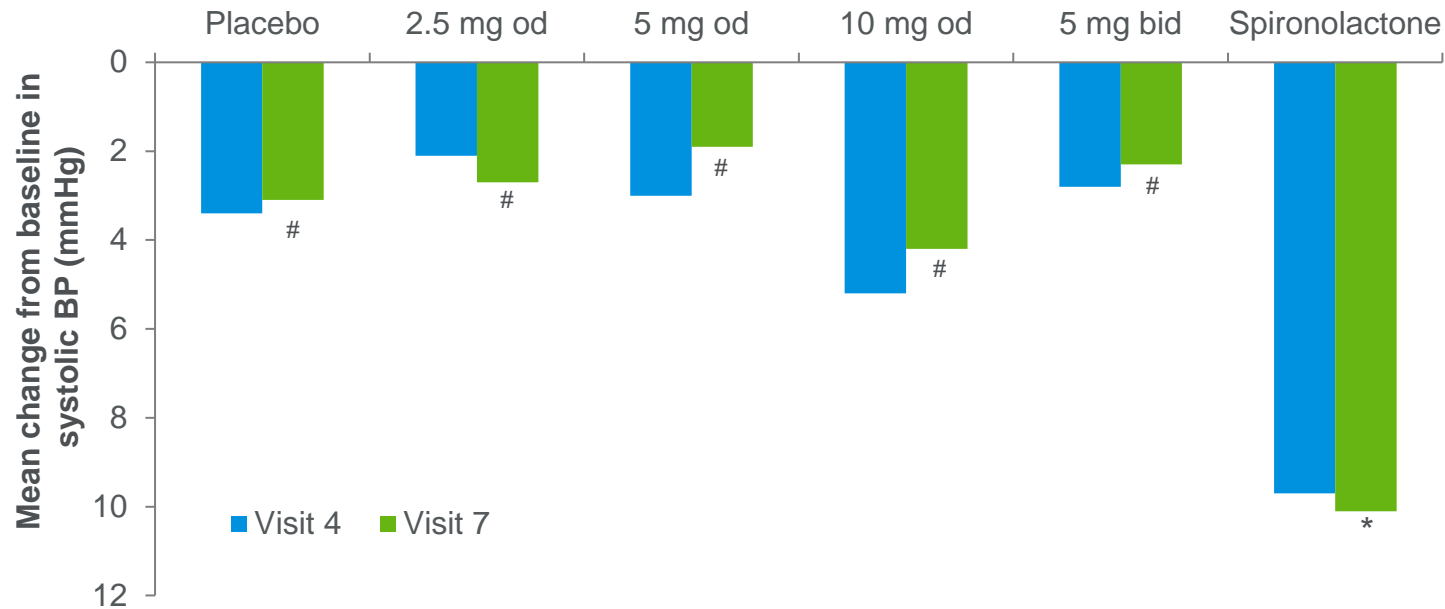
Worsening renal failure and hyperkalemia occurred less frequently in all groups of patients receiving finerenone than in that receiving spironolactone ($p=0.0153$ and $p=0.048$, respectively)

- *Pooled data from Part B of the study, compared with 36.9 mg spironolactone at visit 7; [#] $p=0.0153$; [‡] $p<0.0001$; [§] $p=0.048$
- AE, adverse event; CHF, chronic heart failure; CKD, chronic kidney disease; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio
- Pitt B, *et al. Eur Heart J* 2013;34:2453–2463
- Figure (on left) adapted from Pitt B, *et al.* 2013;34:2453–2463. © The Author 2013; licensed under CC BY-NC 3.0 license

ARTS (Phase IIa) Clinical Trial: Results

- Mean change from baseline in systolic BP (mmHg)¹

Part B



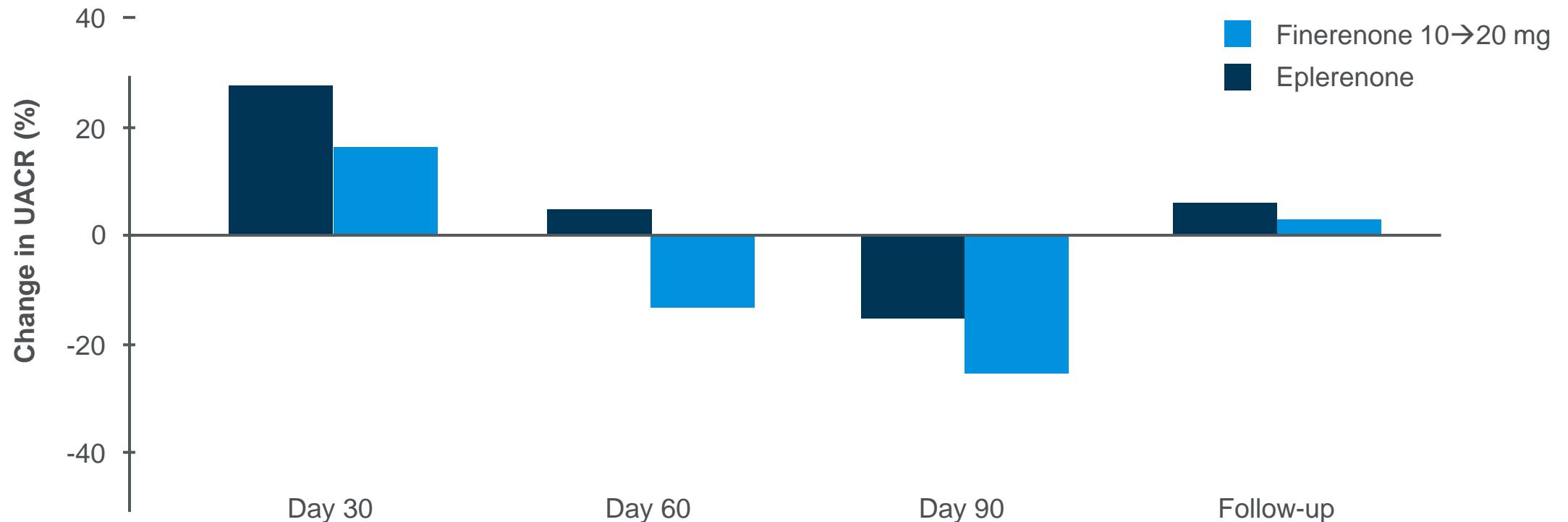
Significant decreases in systolic BP were seen with spironolactone, compared with finerenone. Changes in systolic BP with finerenone were comparable to that with placebo¹

Finerenone's modest effects on systolic BP may be due to lack of BBB penetration²:

- Spironolactone and other steroidal MRAs act centrally on the MR by crossing the BBB
- Finerenone was not found in the brain after oral administration in preclinical studies

- * $p < 0.05$ finerenone versus placebo at visit 6/7; # $p < 0.05$ finerenone versus spironolactone at visit 6/7. Average dose of spironolactone (open-label) was 37 mg
- BBB, blood-brain barrier; bid, twice daily; BP, blood pressure; CHF, chronic heart failure; CKD, chronic kidney disease; MR, mineralocorticoid receptor; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; od, once daily
- 1. Pitt B, et al. *Eur Heart J* 2013;34:2453–2463. 2. Kolkhof P, et al. *Curr Opin Nephrol* 2015;24:417–424

ARTS-HF (Phase IIb) Clinical Trial: Results



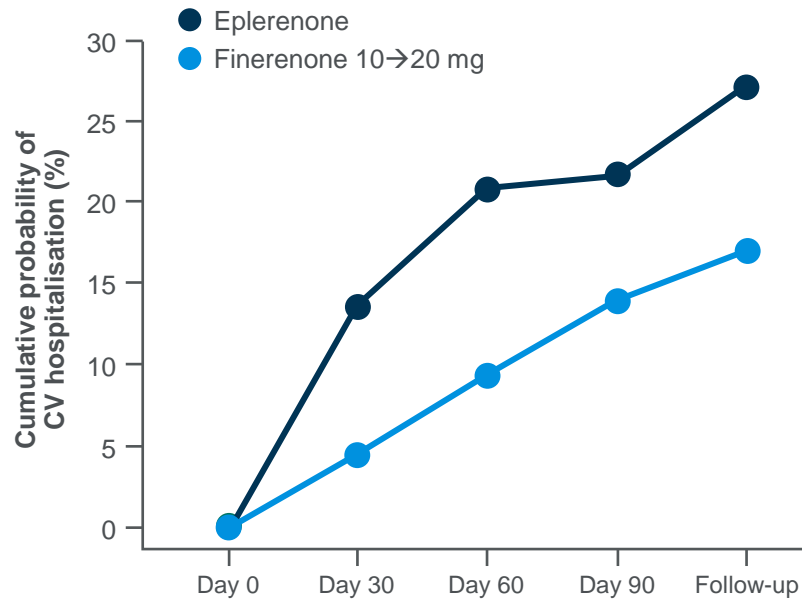
Finerenone reduced UACR to a greater extent than eplerenone, with the most pronounced effect in the 10→20 mg group

- Data are descriptive and exploratory and ARTS-HF was not powered to detect significant differences in UACR. Results reported in a review article; no numerical rates or statistical significance were reported.
- CHF, chronic heart failure; CKD, chronic kidney disease; T2D, type 2 diabetes; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio
- Kolkhof, *et al. Handb Exp Pharmacol* 2017;243:271–305

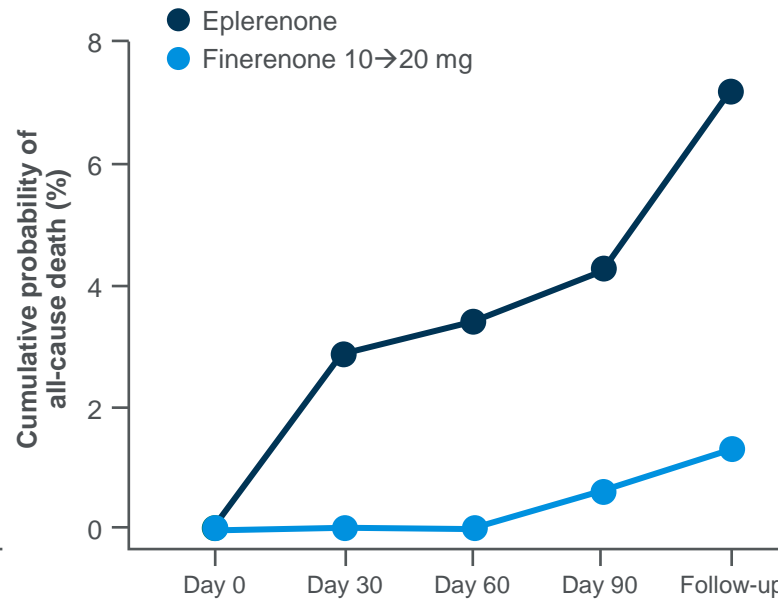
ARTS-HF (Phase IIb) Clinical Trial: Results

In a prespecified exploratory analysis, finerenone significantly reduced the composite clinical endpoint of death from any cause, cardiovascular hospitalisations, or emergency presentation for worsening HF until day 90 in the 10→20 mg group, compared with eplerenone (HR=0.56; 95% CI 0.35–0.90)^{1,2}

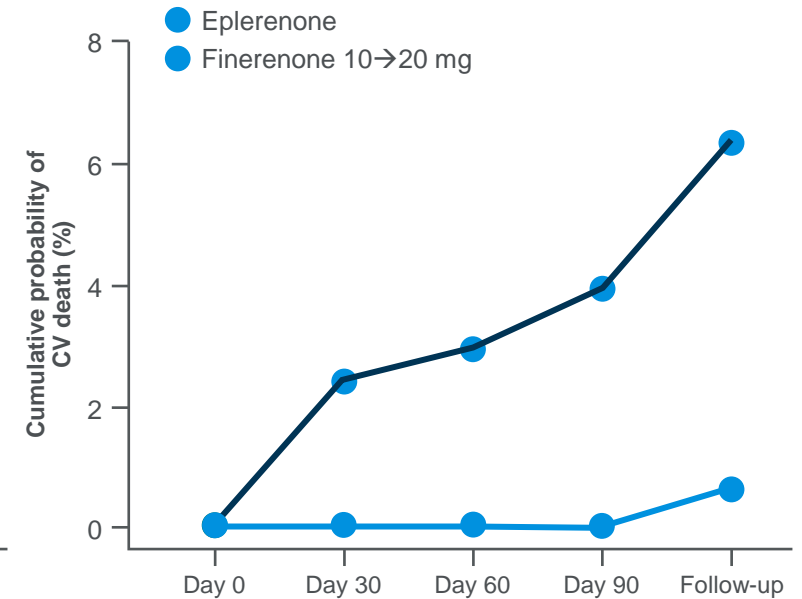
CV hospitalisation¹



All-cause death¹



CV death¹



- Note that ARTS-HF was not powered to detect differences in cardiovascular events between finerenone and eplerenone
- CHF, chronic heart failure; CKD, chronic kidney disease; HF, heart failure; T2D, type 2 diabetes
- 1. Kolkhof P, et al. *Handb Exp Pharmacol* 2017;243:271–305; 2. Filippatos G, et al. *Eur Heart J* 2016;37:2105–2114

Les études du programme FINEOVATE en cours vise à élargir les preuves de l'efficacité et l'innocuité de la finerenone à travers le spectre de l'IRC et de l'IC



CKD et T2D



Juin 2024*

IRC non-diabétique



Février 2026*

IRC pédiatrique



Mars 2027*

IRC et DT1



Avril 2025*



Janvier 2028*



2024#



Date d'achèvement à confirmer

HFmrEF/HFpEF



Septembre 2024*

HFmrEF/HFpEF



Avril 2026*

HFrEF



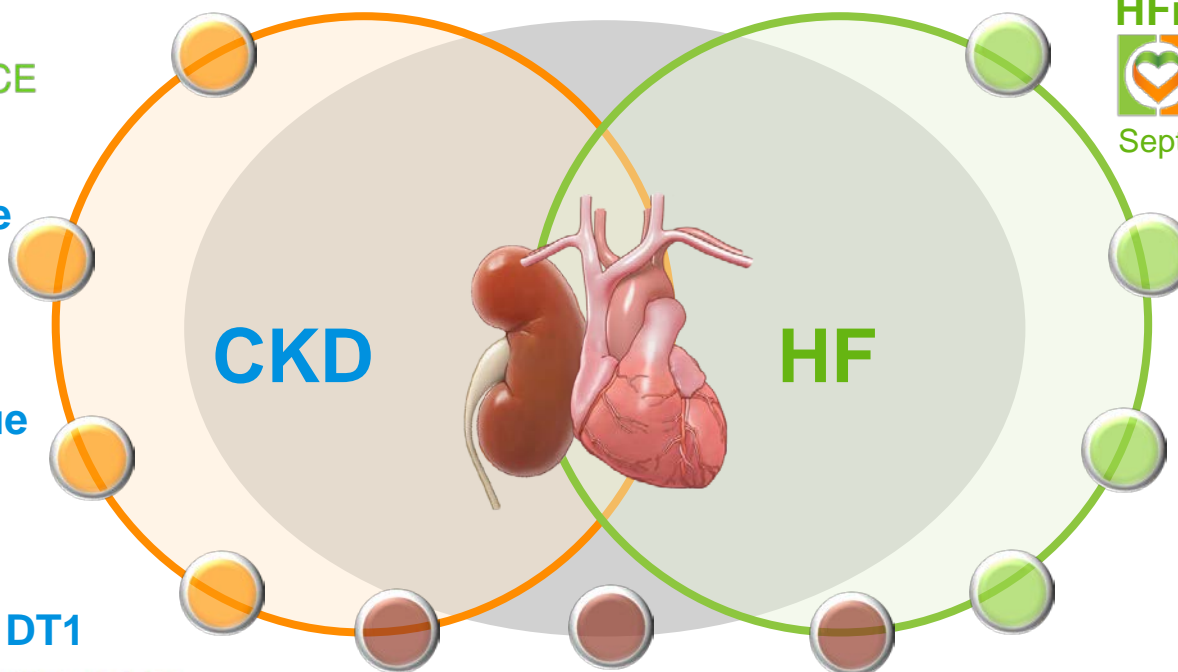
Novembre 2027*

HF aiguë à travers LVEF



Thérapie de combinaison SGLT-2i

Décembre 2025*



*Date d'achèvement prévue de l'étude ; #premier rapport disponible

Données probantes du monde réel



Recommandations actuelles des sociétés scientifiques sur le traitement par la finérénone

Soins médicaux standards du diabète selon l'ADA de 2022^{1,2}

Chez les patients atteints de **néphropathie chronique** qui présentent un **risque accru d'événements CV**, de **progression de la néphropathie chronique** ou qui sont **incapables d'utiliser un inhibiteur du SGLT2**, la **finérénone** est recommandée pour **réduire la progression de la néphropathie chronique et des événements CV**. [Niveau de preuve : A]



Chez les patients atteints de **néphropathie chronique** et de **diabète de type 2** traités avec des doses maximales tolérées d'IECA/ARA, la **finérénone** doit être envisagée pour **améliorer les résultats CV** et **réduire le risque de progression de la néphropathie chronique**. [Niveau de preuve : A]



Lignes directrices de pratique clinique pour la prise en charge du diabète dans la néphropathie chronique du KDIGO³

On **recommande** un **ARM non stéroïdien** dont le bienfait **sur le plan rénal et CV** est prouvé chez les patients atteints de diabète de type 2 et présentant un **TFGe ≥ 25 mL/min/1,73 m²**, une **concentration sérique de potassium [K⁺] normale** et une **albuminurie** malgré la dose maximale tolérée d'inhibiteur du SRA [Niveau de preuve 2A]



Rapport du consensus de l'ADA et du KDIGO de 2022⁴

On **recommande** un **ARM non stéroïdien** dont le bienfait **sur le plan rénal et CV** est prouvé chez les patients atteints de diabète de type 2 et présentant un **TFGe ≥ 25 mL/min/1,73 m²**, une **concentration sérique de potassium [K⁺] normale** et une **albuminurie (RAC ≥ 30 mg/g)** malgré la dose maximale tolérée d'inhibiteur du SRA [Niveau de preuve 2A]



Conclusions

1. Les traitements pharmacologiques *per-guidelines* **améliorent significativement le pronostic** des patients ICFÉR en réduisant la mortalité et les hospitalisations.
2. **Atteindre la quadrithérapie à dose optimale** chez le patient IC est une cible à ne jamais oublier. Une fois cette cible atteinte, il faut penser aux nouvelles classes pharmaceutiques.
3. Certaines classes médicamenteuses, **notamment les ARM, restent sous prescrits** malgré leurs avantages grandissant sur la santé CV, notamment chez les patients avec ICFÉR
4. **L'évolution de la thérapie pharmacologique dans la sous-classe des ARM** pourra bénéficier à certains sous-groupes de patients pour réduire les événements CV adverses
5. **Identifier, traiter et référer (au besoin) les patients souffrants d'IC vers les cliniques spécialisées** est primordial pour l'optimisation pharmacologique